



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Síntese de Compostos Potencialmente
Antitumorais com Recurso à Reação de Biginelli
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Nuno Miguel Peixoto Tavares

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre
Co-orientador: Mestre Mariana Matias

Covilhã, outubro de 2016

Aos meus pais, à minha irmã e à Rita

Agradecimentos

Ao Professor Doutor Samuel Silvestre, não só por ter aceite orientar a minha dissertação, mas por todo o apoio, disponibilidade e motivação ao longo de todo este percurso académico.

À minha co-orientadora Mestre Mariana Matias, por todo o conhecimento transmitido e pela motivação e força para que este trabalho se realizasse, o que não seria possível sem o seu apoio.

À Doutora Paula Bártolo e restante equipa da Farmácia Sant'Ana pela amabilidade, conhecimento, disponibilidade e amizade que me transmitiram ao longo desta etapa do meu percurso.

Ao Professor Doutor Jorge Aperta e aos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde da Guarda, por todos os conhecimentos, experiências e orientação que facultaram.

Ao Norberto, ao Rúben, ao Pedro e ao Chico por toda a amizade, apoio e incentivo transmitidos para ultrapassar todos os obstáculos que surgiram.

À Lili, à Ana, ao Jonas, ao Nuno, à Margarida, ao Luís, ao Rúben e restantes pessoas que conheci ao longo desta etapa da minha vida, por terem tornado tudo mais fácil e por terem contribuído para a pessoa que sou hoje.

À Rita, minha namorada, por todo o carinho, apoio incondicional, compreensão e amizade, mas acima de tudo pela sua presença na minha vida, pois se hoje termino esta etapa, é em grande parte graças a ela.

À minha família, e em especial aos meus pais e irmã, pelo orgulho que demonstram e por terem acreditado sempre em mim e me terem proporcionado a oportunidade de vivenciar esta experiência.

Resumo

O presente trabalho apresentado neste documento encontra-se dividido em três grandes capítulos referentes ao estágio em Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar e à componente de Investigação também realizada.

O primeiro capítulo refere-se à investigação desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde, envolvendo a síntese de moléculas com possível atividade antitumoral e a sua avaliação biológica básica. Desta forma, procedeu-se à síntese de vários compostos através da reação de Biginelli e a avaliação biológica foi realizada com recurso ao ensaio de [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio], em linhas celulares de fibroblastos normais da derme humana (NHDF), em células não diferenciadas de carcinoma hepatocelular humano (HepaRG) e em células de carcinoma colorretal humano (Caco-2). Os compostos não apresentaram uma citotoxicidade notável em nenhuma das linhas celulares, contudo sugeriram uma seletividade para as células HepaRG, o que pode ser o ponto de partida para futuras investigações.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Sant'Ana, situada na localidade da Boidobra, concelho da Covilhã. Este período de estágio permitiu-me cimentar cinco anos de conhecimento e perceber o papel e a importância que o farmacêutico tem diariamente na saúde da população.

O terceiro capítulo é o resultado do estágio em Farmácia Hospitalar, desenvolvido no Hospital Sousa Martins da Unidade Local de Saúde da Guarda, e pretende refletir todos os conhecimentos adquiridos e todas as competências técnico-científicas de um farmacêutico hospitalar, bem como descrever a organização e funcionamento dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.

Palavras-chave

Reação de Biginelli; 3,4-Dihidropirimidin-2-(1H)-onas; 3,4-Dihidropirimidin-2-(1H)-tiones; Monastrol; Atividade antiproliferativa; Cancro.

Abstract

The work presented in this paper is divided into three major chapters based on the stage in Community Pharmacy and Hospital Pharmacy, as well as the research component also performed.

The first chapter refers to research carried out at the Centre for Health Sciences, involving the synthesis of molecules with possible antitumor activity and their respective biological evaluation. For this purpose, sought to synthesize up various molecules through Biginelli reaction and the biological evaluation was done using the [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay, on cell lines of normal human dermal fibroblasts (NHDF), on undifferentiated cells of human hepatocellular carcinoma (HepaRG) and on human colorectal carcinoma cells (Caco-2). The compounds showed no remarkable toxicity in any of the cell lines, but showed a selectivity for HepaRG cells, which can be the starting point for further investigations.

The second chapter concerns the stage in Community Pharmacy, held in Sant'Ana Pharmacy, located in the town of Boidobra, municipality of Covilhã. This training period allowed me to integrate five years of knowledge and understand the role and importance of the pharmacist in daily health of the population.

The third chapter is the traineeship results in Hospital Pharmacy, developed at Hospital Sousa Martins of Guarda Local Health Unit, and aims to reflect all of the acquired knowledge and all the technical and scientific skills of a hospital pharmacist, and to describe the organization and the modus operandi of Hospital Pharmaceutical Services.

Keywords

Biginelli reaction; 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones; 3,4-Dihydropyrimidin-2(1*H*)-thiones; Monastrol; Antiproliferative activity; Cancer

Índice

Capítulo I - Síntese de Compostos Potencialmente Antitumorais com Recurso à Reação de Biginelli	1
1. Introdução	1
1.1. Cancro: patofisiologia e panorama atual	1
1.2. Reações Multicomponente	4
1.2.1. Reação de Biginelli	6
1.2.1.1. Atividade biológica	8
2. Objetivos	10
3. Secção Experimental	11
3.1. Síntese química	11
3.2. Equipamentos e reagentes	11
3.3. Processo de síntese	11
3.3.1. Caracterização do 5-acetil-6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (Composto 15).....	12
3.3.2. Caracterização do 1-(6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etan-1-ona (Composto 16)	12
3.3.3. Caracterização do 5-acetil-6-metil-4-(tiofen-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1 <i>H</i>)-ona (Composto 17)	13
3.3.4. Caracterização do 1-(6-metil-4-(tiofen-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etan-1-ona (Composto 18)	13
3.4. Avaliação Biológica	14
3.4.1 Equipamentos e materiais utilizados	14
3.4.2. Tripsinização.....	15
3.4.3. Contagem.....	15
3.4.4. Ensaio de MTT	15
3.4.5 Análise estatística	16
4. Resultados e Discussão	17
4.1. Síntese Química	17
4.2. Avaliação Biológica	18
5. Conclusão	21
5.1. Perspetivas futuras	21
6. Bibliografia	22
Capítulo II- Estágio em Farmácia Comunitária.....	29
1. Introdução	29
2. Organização da Farmácia Sant'Ana	29
2.1. Recursos Humanos	29
2.2. Instalações e Equipamento	31

3. Informação e Documentação Científica	33
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	33
5. Aprovisionamento e Armazenamento.....	34
5.1. Encomendas e Critérios de Seleção de um fornecedor	35
5.2. Receção e conferência das encomendas	36
5.3. Reclamações e Devoluções	37
5.4. Armazenamento	38
5.5. Controlo de Stocks e de prazos de validade	39
6. Atendimento	39
6.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	39
6.2. Farmacovigilância	41
6.3. VALORMED	41
6.4. Dispensa de medicamentos.....	42
6.4.1. Dispensa de medicamentos mediante receita médica	42
6.4.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial	45
6.4.3. Dispensa de Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) ...	46
6.5. Via Verde do Medicamento	47
6.6. Automedicação e Indicação Terapêutica	48
7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde	49
7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	49
7.2. Produtos para alimentação especial e dietética	50
7.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)	51
7.4. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)	51
7.5. Dispositivos médicos	52
8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia	53
8.1. Glicémia	53
8.2. Pressão arterial (PA).....	54
8.3. Colesterol Total e Triglicéridos.....	55
9. Preparação de medicamentos - Farmacotecnia	55
10. Contabilidade e Gestão.....	58
10.1. Conferência e Faturação do receituário	58
11. Conclusões	59
12. Bibliografia	60
Capítulo III- Estágio em Farmácia Hospitalar	65
1. Introdução.....	65
2. Organização e gestão dos serviços farmacêuticos.....	65
2.1. Processo de seleção	66
2.2. Aquisição	66
2.3. Receção	67

2.4. Armazenamento	67
2.5. Controlo de validades	68
3. Distribuição.....	69
3.1. Sistema de reposição de stocks nivelados	69
3.2. Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)	69
3.3. Distribuição em ambulatório	70
3.4. Dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva.....	72
3.4.1. Hemoderivados	72
3.4.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)	73
3.4.3. Benzodiazepinas.....	73
4. Produção E Controlo	74
4.1. Farmacotecnia	74
4.1.1. Preparação de citotóxicos.....	74
4.1.2. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis	76
4.1.3. Reembalagem.....	78
5. Farmacocinética Clínica	78
6. Farmacovigilância	79
7. Ensaio clínico	80
8. Formação	80
9. Farmácia Clínica.....	81
10. Comissões técnicas	81
11. Conclusão	82
12- Bibliografia.....	83
Anexos	87

Lista de Figuras

CAPÍTULO I

Figura 1 - Alguns exemplos ilustrativos de RMC	P.6
Figura 2 - Reação original descrita por Pietro Biginelli	P.7
Figura 3 - Mecanismo mais comumente aceite para a reação de Biginelli	P.8
Figura 4 - Estrutura química do monastrol	P.9
Figura 5 - Estrutura química do composto 15	P.12
Figura 6 - Estrutura química do composto 16	P.12
Figura 7 - Estrutura química do composto 17	P.13
Figura 8 - Estrutura química do composto 18	P.13
Figura 9 - Esquema geral de uma placa de 96 poços utilizado no ensaio de cada linha celular. Os poços identificados com “Água (0)” são utilizados como zero de absorvância; os “C” são utilizados como controlo, contendo células não tratadas; os “C15”, “C16”, “C17” e “C18” são incubados com os respetivos compostos	P.16
Figura 10 - Estrutura base das DHPM/DHPMt sintetizadas	P.17
Figura 11 - Esquema geral da síntese de DHPMs catalisada por $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	P.18
Figura 12 - Esquema geral da síntese de DHPMt catalisada por ZrCl_4	P.18
Figura 13 - Atividade antiproliferativa dos Compostos 15 , 16 , 17 e 18 , determinada pelo ensaio de MTT com um n=6, quando incubados a uma concentração de 30 μM , durante 72h, nas linhas celulares Caco-2, NHDF e HepaRG. Os dados estão expressos em percentagem da viabilidade celular em relação ao respetivo controlo; as barras representam a média dos valores e as linhas o desvio-padrão da respetiva média associada. * $p < 0,05$ versus respetivo controlo (teste <i>t</i> -student)	P.19

Lista de Tabelas

CAPÍTULO I

Tabela 1 - Variações estruturais e condições reacionais para os diferentes compostos sintetizados P.17

CAPÍTULO II

Tabela 2 - Classificação dos valores de PA P.55

Lista de Abreviaturas, Acrónimos, Siglas e Símbolos

®	Original
Ab	Antibiótico/Antimicótico
ACSS-CCF	Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas
AIM	Autorização Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
Caco-2	Células de Carcinoma Colorretal Humano
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFLV	Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DHPM	3,4-Dihidropirimidin-2-(1H)-onas
DHPMt	3,4-Dihidropirimidin-2-(1H)-tiones
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DMEM	<i>Dulbecco's Modified Eagle Medium</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido Deuterado
DT	Diretor-Técnico
FBS	Soro Bovino Fetal
FEFO	<i>First Expire First Out</i>
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
HepaRG	Células não Diferenciadas de Carcinoma Hepatocelular Humano
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-DEF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica - Dispensa Exclusiva em Farmácia
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NHDF	<i>Normal Human Dermal Fibroblasts</i>
PA	Pressão Arterial
PBS	Tampão Fosfato-Salino
PE	Ponto de Encomenda
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PPCIRA	Programa de Prevenção e Controlo da Infeção e Resistência ao Antimicrobianos
PRM	Problema Relacionado com o Medicamento
PVP	Preço de Venda ao Público
RCM	Resumo de Características do Medicamento

RMC	Reações Multicomponente
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SF	Serviços Farmacêuticos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Serviço Nacional de Saúde
Sp	Antibiótico
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
UCIF	Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E.
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo I - Síntese de Compostos Potencialmente Antitumorais com Recurso à Reação de Biginelli

1. Introdução

1.1. Cancro: patofisiologia e panorama atual

O cancro, de acordo com o *National Cancer Institute*, é definido como uma divisão de células de forma descontrolada, que podem, ou não, invadir tecidos circundantes através do sangue ou sistema linfático. O corpo humano é formado por um número enorme de células, sendo que qualquer uma delas pode ser o ponto de partida desta patologia. Embora diversos mecanismos possam estar envolvidos na etiologia do cancro, genericamente este ocorre quando o processo natural de crescimento ou morte das células é afetado [1].

Os processos de regulação e proliferação celular podem ser afetados por mutações resultantes de alterações no material genético presente nas células. Estas alterações resultam numa transformação dos genes normais, denominados proto-oncogenes, em oncogenes, que são por sua vez responsáveis pelo desenvolvimento de neoplasias (massa de células resultante da divisão descontrolada a partir de uma célula mãe). Este processo é designado por oncogénese ou carcinogénese [1]. Os oncogenes resultantes desse processo nada mais são do que proto-oncogenes que apresentam um maior nível de expressão ou atividade. Alguns dos mecanismos genéticos associados à ativação de um oncogene são:

- Mutação, deleção ou inserção que leva a uma hiperatividade do produto resultante do gene;
- Mutação, deleção ou inserção na região do promotor que leva a um aumento do processo de transcrição;
- Eventos de amplificação de um gene que origina cópias cromossómicas extra;
- Eventos de translocação cromossómica que resulta numa maior expressão;
- Translocações cromossómicas entre um proto-oncogene e um segundo gene que resulta na produção de uma proteína com atividade oncogénica [2].

As mutações nos fatores genéticos de uma pessoa são geralmente o resultado dos muitos fatores de risco que existem, sendo importante destacar as três principais categorias de agentes externos:

- Carcinogénicos físicos, como radiação ionizante ou ultravioleta;
- Carcinogénicos químicos, como componentes do fumo do tabaco ou contaminantes de comida (aflatoxina) ou água (arsénio);
- Carcinogénicos biológicos, como infeções por vírus, bactérias ou parasitas [3].

Desta forma, pessoas que apresentem um estilo de vida pouco saudável, como fumadores e alcoólicos, ou que sejam portadoras de infeções, como hepatite B ou C, apresentam um maior risco de desenvolver cancro. Outro fator fundamental no desenvolvimento de cancro é a idade, uma vez que existe um acumular de fatores de risco à medida que a idade aumenta, associado à menor efetividade dos processos de reparação celular [3].

As células cancerígenas poderão formar aglomerados sólidos, denominados tumores que se podem dividir em benigno e maligno. O primeiro tipo não alastra para as células e tecidos circundantes e, quando removidos, não voltam a crescer. Os malignos, por seu lado, são caracterizados pela sua agressividade, podendo disseminar-se do local de origem primário e originar tumores em outros locais do corpo, denominados metástases, podendo reaparecer mesmo depois de removidos [1,4].

Existe assim uma grande variedade de tipos de cancro, estando a sua denominação geralmente associada ao tipo de tecido afetado ou ao local onde tem origem, como por exemplo:

- Carcinoma: tem origem na pele ou nos tecidos que revestem os órgãos;
- Sarcoma: começa no osso, cartilagem, gordura, músculo, vasos sanguíneos ou outro tipo de tecido conectivo ou de suporte;
- Leucemia: tem início nos tecidos que originam as células sanguíneas, como a medula óssea;
- Linfoma: tem origem nas células do sistema imunitário [1].

O cancro é uma das doenças mais alarmantes dos dias de hoje, estando entre as patologias com maior mortalidade a nível mundial. Estima-se que em 2020 surjam 12 milhões de novos casos, sendo expectável que este número aumente para 22 milhões nas próximas duas décadas [5].

Dados de 2012 demonstram que o cancro foi responsável por aproximadamente 8,2 milhões do total de mortes, sendo os principais tipos de cancro os seguintes:

- Pulmão (1,59 milhões de mortes);
- Fígado (745000 mortes);
- Estômago (723000 mortes);
- Colorretal (694000 mortes);

- Mama (521000 mortes);
- Esófago (400000 mortes) [3].

Contudo, apesar de ainda ser uma das doenças com maior mortalidade no mundo, nos últimos anos, as taxas de morte têm vindo a diminuir e é esperado que, no futuro, com a aplicação do conhecimento existente para o seu controlo, e do maior acesso aos tratamentos disponíveis, ajude a diminuir ainda mais a mortalidade a ele associada [6].

Um diagnóstico precoce é também um fator de extrema importância na redução da mortalidade desta patologia, uma vez que, ao ser detetada prontamente, a probabilidade do tratamento resultar é maior. Por este motivo é importante promover campanhas de sensibilização/informação e incentivar a população a realizar com regularidade exames que permitam uma deteção atempada da doença [7].

Os tipos de tratamento mais comuns para o cancro são a cirurgia, a radioterapia e a quimioterapia. A cirurgia costuma ser a primeira opção de tratamento, e pode ser associada aos outros dois tipos de tratamento para aumentar a sua eficácia (por exemplo, reduzir o tamanho do tumor antes de operar). Infelizmente, nem todos os cancros são operáveis, devido muitas vezes à sua localização, pelo que esta opção de tratamento nem sempre é uma opção. A radioterapia, como o nome indica, recorre ao uso de radiação ionizante para reduzir ou matar as células. Contudo, apesar de ser indolor, tem efeitos adversos graves ao nível do dano tecidual. A quimioterapia, por seu lado, utiliza fármacos que têm como objetivo matar as células tumorais. [8]

Nos dias de hoje, o arsenal terapêutico existente para o tratamento do cancro é muito extenso. Contudo, o número de efeitos adversos resultantes desse mesmo tratamento é muito elevado e, quando a doença já se encontra em estado avançado, é muitas vezes inefetivo [8,9].

Outro problema associado à quimioterapia convencional inclui a incapacidade dos fármacos atuarem de forma seletiva nos locais devidos, bem como a dificuldade no processo de administração dos mesmos, devido à extensa metabolização e degradação que os mesmos sofrem, associado aos mecanismos de resistência das células. O processo de resistência a múltiplos fármacos, apesar das tentativas usadas para o contrariar, como a administração de associações de fármacos, é um dos fatores que mais contribui para a inefetividade da quimioterapia [10,11].

Por estas razões, têm sido realizadas diversas pesquisas com o intuito de aumentar a potência e a seletividade dos fármacos para as células cancerígenas, procurando simultaneamente aumentar a biodisponibilidade do fármaco, de modo a aumentar a eficácia das terapêuticas e reduzir o potencial de efeitos adversos [10,12].

Como o processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos é bastante longo e difícil, os avanços na terapêutica que permitam resolver os problemas de toxicidade e eficácia atrás referidos, são escassos [13,14,15].

1.2. Reações Multicomponente

Reações Multicomponente (RMC) são reações químicas onde três ou mais reagentes iniciais são combinados para, num único passo, formar um produto que apresenta características de todos os reagentes utilizados, permitindo desta forma a síntese de um grande número de moléculas que apresentam uma grande diversidade estrutural entre si [16,17]. Este tipo de reações distingue-se, assim, das reações clássicas, onde geralmente apenas um ou dois dos reagentes iniciais fazem parte do produto final.

As vantagens das RMC comparativamente à química clássica passam pela grande facilidade com que se consegue obter um grande número de produtos, mais ou menos complexos, partindo habitualmente de reagentes com uma estrutura muito simples. Este tipo de reações também tem uma característica interessante, que é o facto de serem convergentes, ou seja, vários percursos diferentes (3 ou mais) originam um único produto, o que contribui para uma maior simplicidade operacional, bem como para as vantagens atrás referidas [18,19]. Outra vantagem destas reações está relacionada com o facto de não necessitarem de diferentes condições reacionais fora do habitual, como por exemplo o uso de solventes complexos ou temperaturas extremas, o que facilita a purificação dos produtos e reduz o número de etapas de todo o processo [20,21].

As RMC têm, desta forma, revolucionado o processo de descoberta de novos fármacos, oferecendo maior facilidade, rapidez, simplicidade, versatilidade e eficiência de acesso a muitos compostos diferentes, e também, através da menor necessidade de solventes, reagentes e produção de resíduos, são mais ecologicamente sustentáveis [22,23].

Todos os fatores referidos, juntamente com a possibilidade de se criar um processo automatizado para a realização deste tipo de reações, explicam a razão pela qual as RMC têm sido visadas nestes últimos anos pela Indústria Farmacêutica, pois permitem criar uma grande biblioteca de novos compostos de forma rápida e simples [24].

Nos dias de hoje, há um largo número de exemplos de RMC (Fig. 1) as quais, apesar de já terem sido descobertas há anos, ainda hoje são usadas no processo de descoberta de novos fármacos. A primeira RMC oficialmente reconhecida foi descoberta por Strecker, em 1850, que reportou a possibilidade de se sintetizarem aminoácidos, através da condensação de aldeídos, amónia e cianeto de hidrogénio [25]. Posteriormente, várias outras foram sendo desenvolvidas, apresentando-se seguidamente as mais marcantes e conhecidas (Figura 1). Em 1882 e 1890, Hantzsch apresentou a possibilidade de formar dihidropiridinas a partir de um

aldeído, dois equivalentes de um β -cetoéster e de amónia, e de pirróis, através da condensação de aminas primárias, β -cetoésteres e α -halocetonas [26,27]. Pietro Biginelli, em 1891, reportou a síntese de 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas (DHPMs), através da reação de aldeídos, ureias e β -cetoésteres [28]. Em 1912, Mannich denotou a possibilidade de preparar compostos β -aminocarbonílicos, através de um aldeído não enolizável, uma amina e cetona enolizável [29]. Passerini, em 1921, demonstrou a formação de α -aciloxicarboxamidas através da condensação de compostos carbonílicos, ácidos carboxílicos e isonitrilos [30]. Revelada por Bergs em 1929 e melhorada por Bucherer em 1934, a reação de Bucherer-Bergs consiste na condensação de aldeídos ou cetonas, cianeto de potássio e carbonato de amónia para formar hidantoínas [31,32].

Com maior interesse, as reações de Hantzsch, de Biginelli e de Bucherer-Bergs permitem a produção de compostos heterocíclicos comumente encontrados em produtos farmacêuticos, com especial enfoque para a reação de Biginelli, no que diz respeito a fármacos antitumorais [33].

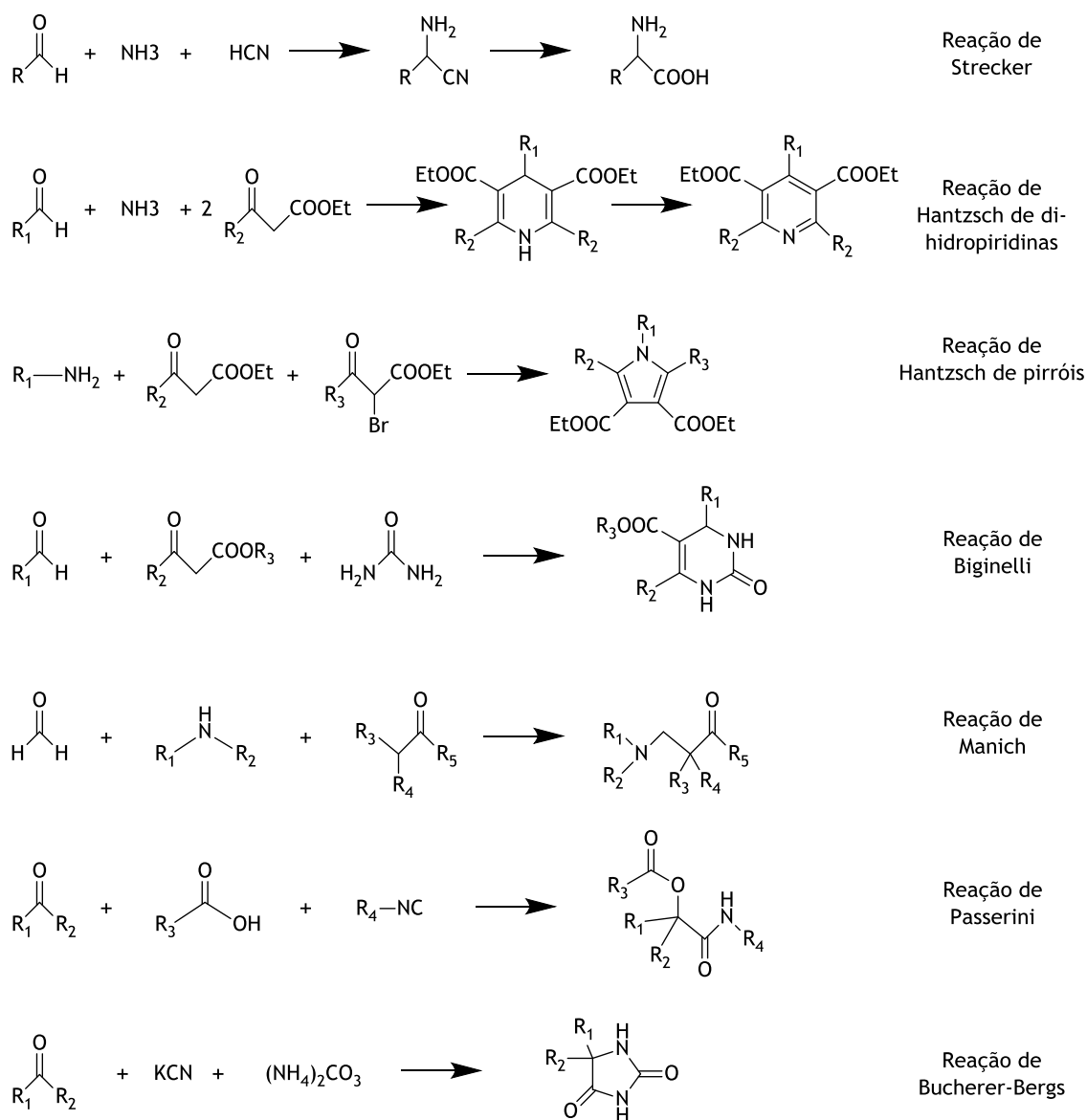


Figura 1 - Alguns exemplos ilustrativos de RMC.

1.2.1. Reação de Biginelli

A reação de Biginelli é uma das RMC mais conhecidas e permite a síntese de compostos heterocíclicos denominados DHPMs. Como referido, esta reação (Fig. 2) foi apresentada em 1891 por Pietro Biginelli, que mostrou ser possível obter esta classe de moléculas através do refluxo de um aldeído, ureia e um β-cetoéster na presença de um catalisador ácido [34].

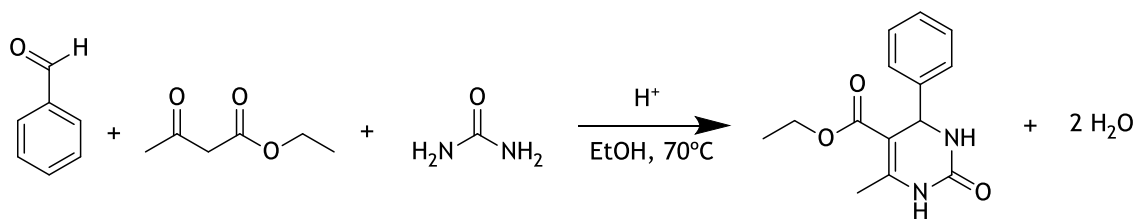


Figura 2 - Reação original descrita por Pietro Biginelli.

Diversificando os substratos usados na reação, o número de diferentes DHPMs que se pode obter é bastante significativo. O grupo aldeído é o que maior número de alterações permite, utilizando-se normalmente aldeídos aromáticos, classe essa que é bastante vasta. O grupo β-cetoéster, mais especificamente o acetoacetato de etilo, pode ser substituído por outros compostos da mesma classe, ou então por β-ceto-tioésteres, β-dicetonas, acetoamidas, entre outros. A ureia também pode ser substituída por tioureias, originando 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-tionas (DHPMt), ou ureias substituídas [35].

Na literatura também é possível encontrar um vasto número de catalisadores e condições reacionais com o objetivo de melhorar o rendimento e reduzir o tempo reacional. Desta forma, a reação pode ser realizada com recurso a catalisadores do tipo ácido de Lewis, ácidos de Bronsted, líquidos iônicos, organocatalisadores e biocatalisadores. Pode também ser realizada com ou sem solvente e com recurso a ultrassons ou micro-ondas [35].

O mecanismo aceite para a reação de Biginelli envolve alguns passos intermediários até se formar a dihidropirimidin(tio)ona final (Fig. 3). Inicialmente, forma-se um intermediário imínio através da condensação do aldeído com a (tio)ureia. De seguida ocorre uma reação de Mannich entre o derivado enol do β-cetoéster e o imínio formado anteriormente. Por fim ocorre a condensação entre o grupo amina da (tio)ureia e o grupo carbonilo do β-cetoéster, formando-se a dihidropirimidin(tio)ona correspondente [33,36,37].

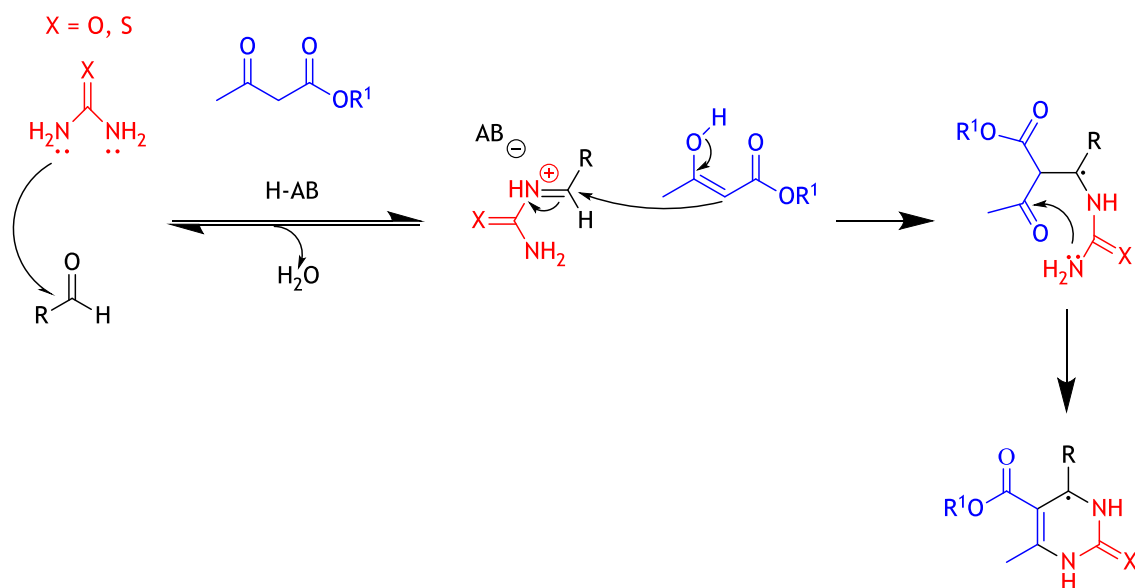


Figura 3 - Mecanismo mais comumente aceite para a reação de Biginelli.

1.2.1.1. Atividade biológica

As DHPMs resultantes da reação de Biginelli, também conhecidas como compostos de Biginelli, têm ganho, nos últimos anos, uma grande relevância na área da medicina, razão pela qual se têm testado diversas alterações à reação proposta inicialmente por Pietro Biginelli, tal como referido anteriormente, ao nível dos reagentes e catalisadores, no sentido de se obter uma grande diversidade de DHPMs [38,39,40].

Desde a sua descoberta até quase ao final do século XX, a reação de Biginelli foi pouco explorada, tendo sido apenas por volta de 1980 que começou a haver um maior foco de interesse nas moléculas produzidas, quando se percebeu que apresentavam semelhanças estruturais com as dihidropiridinas, que são moduladoras de canais de cálcio. Consequentemente, procurou-se perceber o perfil farmacológico das DHPMs, não apenas na sua ação como moduladoras de canais de cálcio, mas também toda a interação molecular que existe ao nível dos recetores [39,40,41].

Atualmente, as DHPMs estão associadas a uma grande variedade de ações biológicas e farmacológicas, o que aumenta ainda mais o seu interesse na área da descoberta de novos fármacos. Esta classe de moléculas é conhecida hoje pelas suas propriedades antitumorais [38,42], anti-inflamatórias [38,43], antioxidantes [44], antifúngicas e antibacterianas [45,46], antimaláricas [47] e antitiroideias [48]. Adicionalmente, elas podem também atuar como moduladores dos canais de cálcio (como já referido) [49], inibidores de replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) [50], anti-hipertensivos e antagonistas seletivos dos recetores adrenérgicos α_{1a} [49].

Com maior enfoque na sua atividade antitumoral, esta classe de compostos tem sido largamente explorada, tendo diversas moléculas, sintetizadas através da reação de Biginelli, mostrando uma grande capacidade de inibição do crescimento de células cancerígenas, nomeadamente em linhas celulares dos ovários, dos rins, do pulmão, da próstata, do fígado, do cólon, da pele e da glia [51,52,53].

O monastrol (Fig. 4) é uma dihidropirimidintiona (DHPMt) que é importante referir devido à sua relevância como “lead compound” no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos. O monastrol é uma molécula capaz de atravessar facilmente a parede celular, tendo capacidade de inibir uma cinesina mitótica e bloquear desta forma a normal formação do fuso mitótico bipolar, parando o ciclo celular. Este tipo de compostos de Biginelli afeta o processo mitótico das células independentemente da ligação à tubulina, contrariamente ao que acontece com outros fármacos, como os taxanos, os alcaloides da vinca e as epotilonas. O monastrol foi a primeira molécula capaz de permear a célula e de inibir a cinesina Eg5 (proteína motora envolvida na formação e manutenção do fuso bipolar em células mitóticas), sendo por isso considerado uma das principais frentes de investigação na descoberta de novos candidatos a fármacos antitumorais [53,54,55,56].

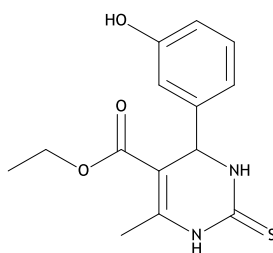


Figura 4 - Estrutura química do monastrol.

2. Objetivos

O objetivo deste trabalho é desenvolver novas alternativas farmacológicas de tratamento do cancro, nomeadamente sintetizar compostos da classe das dihidropirimidin(tio)onas, através de alterações e diversificações da reação de Biginelli (reação multicomponente), com consequente avaliação da atividade biológica dos mesmos.

Desta forma, os objetivos específicos do presente trabalho são:

- Síntese química de compostos através da reação de Biginelli;
- Purificação e caracterização estrutural dos produtos obtidos;
- Avaliação biológica *in vitro*, através de ensaios de proliferação celular utilizando o ensaio de [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio] (MTT) em linhas celulares humanas.

3. Secção Experimental

3.1. Síntese química

De acordo com o já referido e tendo em conta toda a literatura científica existente acerca das DHPMs/DHPMts, mais especificamente ao nível da sua atividade antitumoral, procurou sintetizar-se diferentes compostos, recorrendo-se para isso à reação de Biginelli, com o objetivo de desenvolver moléculas com maior potencial e seletividade para células cancerígenas.

3.2. Equipamentos e reagentes

Os reagentes tioureia, ureia, 5-metilfurfuraldeído, tiofeno-2-carboxaldeído e tetracloreto de zircónio ($ZrCl_4$) foram adquiridos à Acros Organics (Nova Jérсия, EUA), a acetilacetona foi adquirida à Merck (Hohenbrunn, Alemanha) e o nitrato de bismuto (III) pentahidratado [$Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$] foi adquirido à Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA). O etanol a 99,9% foi adquirido à Manuel Vieira & C^a (Torres Novas, Portugal) e o dimetilsulfóxido deuterado ($DMSO-d_6$) foi adquirido à Armar Chemicals (Leipzig, Alemanha).

Os espetros de ressonância magnética nuclear (RMN) de protão e carbono (1H -RMN e ^{13}C -RMN) foram obtidos com recurso ao espectrofotómetro Bruker Avance III 400 e processados com o software TOPSPIN 3.1[®] (Bruker, Fitchburg, EUA). Utilizou-se $DMSO-d_6$ como solvente. Os desvios químicos são referidos em partes por milhão (ppm) relativamente ao solvente deuterado como um padrão interno. As constantes de acoplamento (valores J) são registadas em hertz (Hz) e as multiplicidades de divisão são descritos como: s = singleto; brs = singleto banda larga; d = duplete e m = multiplete.

3.3. Processo de síntese

A uma mistura de um aldeído (2 mmol) com acetilacetona (1 mmol) e ureia/tioureia (1,3 mmol), adicionou-se, como catalisador, $Bi(NO_3)_3 \cdot 5H_2O$ (10 mol%) ou $ZrCl_4$ (5 mol%), respetivamente para as ureias e tioureias. A reação foi de seguida colocada sob agitação num banho de parafina pré-aquecido a 75°C, durante o tempo necessário. A reação foi considerada completa quando totalmente sólida, e após arrefecer à temperatura ambiente, foi colocada a agitar durante cerca de 15 min, com adição de um pouco de água fria. O sólido foi posteriormente filtrado a vácuo, com auxílio de água fria, secado e posteriormente recristalizado com etanol a 99,9%, para se obter o maior nível de purificação possível.

Todos os produtos obtidos foram sujeitos a caracterização por 1H -RMN e ^{13}C -RMN, para se confirmar a sua presença e o seu grau de pureza.

3.3.1. Caracterização do 5-acetil-6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-3,4-dihidropirimidin-2(1H)-ona (Composto 15)

Composto 15 (Fig. 5). Sólido de cor esverdeada; Rendimento: 37%, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,15 (s, 3H, CH_3), 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,24 (s, 3H, CH_3), 5,23 (d, 1H, $J = 0.98$ Hz, CH), 5,96 (d, 2H, $J = 1.99$ Hz, ArH), 7,81 (brs, 1H, NH), 9,19 (brs, 1H, NH); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13,41, 18,86, 29,87, 47,87, 106,34, 106,39, 107,10, 148,73, 150,96, 152,38, 154,10, 193,86. (Anexo 1.1)

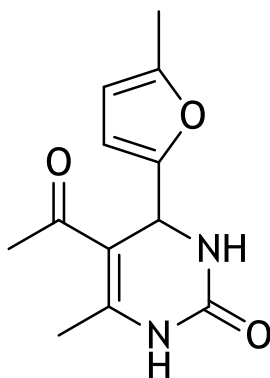


Figura 5 -Estrutura química do composto 15.

3.3.2. Caracterização do 1-(6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)etan-1-ona (Composto 16)

Composto 16 (Fig. 6). Sólido de cor acastanhada; Rendimento: 24%, $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,19 (s, 3H, CH_3), 2,22 (s, 3H, CH_3), 2,29 (s, 3H, CH_3), 5,27 (d, 1H, $J = 1.00$ Hz, CH), 5,97 (d, H, $J = 1.00$ Hz, ArH), 6,01 (d, H, $J = 0.99$ Hz, ArH), 9,72 (brs, 1H, $J = 0.97$ Hz, NH), 10,31 (brs, 1H, $J = 0.96$ Hz, NH); $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 13,42, 18,19, 29,97, 47,77, 106,52, 107,39, 107,93, 145,12, 151,45, 152,76, 174,63, 194,36. (Anexo 1.1)

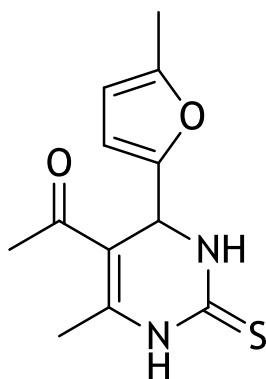


Figura 6 - Estrutura química do composto 16.

3.3.3. Caracterização do 5-acetil-6-metil-4-(tiofen-2-il)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona (Composto 17)

Composto 17 (Fig. 7). Sólido de cor laranja; Rendimento: 69%, ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,18 (s, 3H, CH_3), 2,26 (s, 3H, CH_3), 5,51 (d, 1H, $J = 1.00$ Hz, CH), 6,93 (m, 2H, ArH), 7,35 (d, 1H, $J = 1.01$ Hz, ArH), 7,96 (brs, 1H, NH), 9,30 (brs, 1H, NH); ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 18,86, 30,18, 49,27, 110,49, 123,93, 124,89, 126,73, 148,22, 148,64, 152,24, 193,80. (Anexo 1.3)

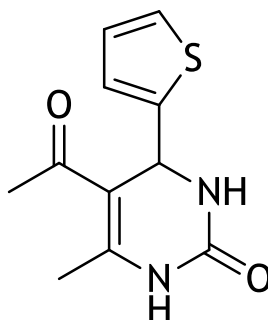


Figura 7 - Estrutura química do composto 17.

3.3.4. Caracterização do 1-(6-metil-4-(tiofen-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-5-il)etan-1-ona (Composto 18)

Composto 18 (Fig. 8). Sólido de cor laranja-escuro; Rendimento: 61%, ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 2,21 (s, 3H, CH_3), 2,31 (s, 3H, CH_3), 5,53 (d, 1H, $J = 1.02$ Hz, CH), 6,92 (m, H, ArH), 6,96 (m, H, ArH), 7,40 (d, 1H, $J = 0.99$ Hz, ArH), 9,85 (brs, 1H, NH), 10,42 (brs, 1H, NH); ^{13}C -RMN (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 18,18, 30,25, 49,16, 111,20, 124,51, 125,58, 126,82, 144,65, 146,90, 174,50, 194,34. (Anexo 1.4)

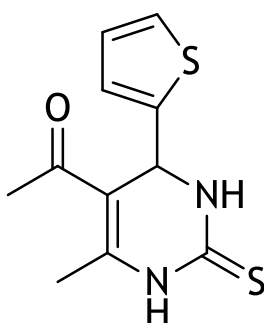


Figura 8 - Estrutura química do composto 18.

3.4. Avaliação Biológica

Para esta etapa, todos os compostos sintetizados foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) numa solução stock a 10 mM, a partir da qual se incubaram os compostos nas células, a uma concentração de 30 µM, para se proceder à sua avaliação biológica básica em três tipos de linhas celulares distintos:

- Fibroblastos normais da derme humana (NHDF);
- Células não diferenciadas de carcinoma hepatocelular humano (HepaRG);
- Células de carcinoma colorretal humano (Caco-2).

3.4.1 Equipamentos e materiais utilizados

As linhas celulares NHDF e Caco-2 foram adquiridas à *American Type Culture Collection* (ATCC, Manassas, EUA) e a linha celular HepaRG foi adquirida à *Life Technologies - Invitrogen™* (via Alfagene, Portugal), tendo sido gentilmente cedidas pelo Prof. Gilberto Alves. Estas foram conservadas em frascos de cultura, numa incubadora, a 37°C, com atmosfera humidificada e 5% de dióxido de carbono.

Para a cultura das células NHDF foi usado meio *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI 1640) suplementado com 10% de soro bovino fetal (FBS) (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA) e 1% de antibiótico/antimicótico (Ab) (10,000 unidades/mL penicilina G, 100 mg/mL estreptomicina e 25 µg/mL anfotericina B) (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA).

Para as células HepaRG utilizou-se meio Williams E suplementado com 10% de FBS, 1% de antibiótico (Sp) (10,000 unidades/mL penicilina G e 100 mg/mL estreptomicina) (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA), 5 µg/mL insulina, e 5×10^{-5} M hidrocortisona (Sigma-Aldrich, St. Louis, EUA).

As células Caco-2 foram semeadas em meio *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) suplementado com 10% de FBS e 1% de Sp.

Para todas as linhas celulares procedeu-se à renovação do meio respetivo a cada 2-3 dias, antes de as células atingirem 90-95% de confluência. As células foram mantidas em frascos de cultura de 75 cm².

Foi também necessário utilizar-se alguns equipamentos, como o leitor espectrofotométrico de microplacas Bio-rad Xmark, para a leitura das placas no passo final do ensaio do MTT, a incubadora Bioblock Scientific para incubação das células antes e durante os ensaios, a centrífugadora NuAire DHD Autoflow, aquando da tripsinização, o Microscópio Olympus CKX 4

e a câmara de fluxo laminar vertical NuAire (classe II), onde se realizaram todas as tarefas desta etapa.

3.4.2. Tripsinização

O processo de tripsinização, necessário sempre que se utilizam linhas celulares aderentes, como é o caso das utilizadas neste trabalho, é responsável por libertar as células para que estas se possam utilizar em ensaios. Inicialmente procedeu-se à aspiração a vácuo do meio de cultura presente no frasco de cultura, lavando-se de seguida as células com um tampão fosfato-salino (PBS) (NaCl 137 mM, KCl 2.7 mM, Na₂HPO₄ 10 mM and KH₂PO₄ 1.8 mM, pH 7.4), para retirar todos os vestígios de soro que ainda possam existir. De seguida adicionou-se 3 mL de solução de tripsina e colocou-se o frasco na incubadora durante cerca de 5 minutos, para que todas as células desaderissem do frasco de cultura. Após esse tempo, confirmou-se, com recurso a um microscópio, que as células estão em suspensão e neutralizou-se a tripsina com o meio de cultura suplementado com FBS. Posteriormente, procedeu-se à centrifugação (a uma força de 180G para as linhas celulares Caco-2 e NHDF, e 360G para a linha celular HepaRG) da suspensão celular, descartando-se, depois de concluída, o sobrenadante e ressuspendendo-se o *pellet* com o meio de cultura apropriado. Esta nova suspensão foi depois colocada em novos frascos de cultura ou usada na etapa de contagem de células para a realização de um ensaio.

3.4.3. Contagem

A contagem do número de células é importante para a etapa de sementeira das placas usadas no ensaio de MTT, de forma a semear as células na densidade celular pretendida. Desta forma, da suspensão obtida após o processo de tripsinização são retirados 10 µL aos quais se adicionam 10 µL de solução de azul de tripano 0,4%. Esta solução foi então colocada numa câmara de *Neubauer*, onde, com a ajuda de um microscópio, se procedeu à contagem do número de células existentes em cada quadrante da câmara. Após a contagem de todos os quadrantes, foi feita a média, valor esse que foi depois multiplicado por dois, devido à prévia diluição de 1:1 com o azul de tripano. Determinada a concentração de células, calculou-se o volume de suspensão inicial que foi necessário introduzir no volume total de meio a usar no ensaio, de modo a obter-se uma concentração celular de 2×10^4 células/mL, considerado adequado para este ensaio em estudos prévios.

3.4.4. Ensaio de MTT

Neste ensaio ocorre a conversão do MTT solúvel, amarelo, em cristais roxos insolúveis de formazano pela lactato desidrogenase mitocondrial das células vivas, o que permite avaliar a ação antiproliferativa dos diversos compostos nas diferentes linhas celulares [57].

Para este ensaio utilizaram-se placas de 96 poços (Fig. 9), nas quais se colocou 100 µL da suspensão celular com a concentração celular de 2×10^4 células/mL. Estas placas foram deixadas na incubadora durante 48h para que as células aderissem. Após este período, procedeu-se à substituição do meio com soluções dos compostos a uma concentração de 30 µM (elaboradas com o meio de cultura adequado à linha celular e partindo da solução stock de cada composto a 10 mM), incubando-se por 72h. Cada ensaio foi realizado em duplicado e de forma independente, com um n=6 para cada composto. Ao fim das 72h, retirou-se o meio, através de aspiração a vácuo, e usou-se o PBS para lavar as células. Posteriormente colocou-se em cada poço 100 µL da solução de MTT (concentração 5 mg/mL), preparada em meio adequado, mas sem FBS, seguida de um período de incubação de cerca de 4h. Por fim, removeu-se a solução de MTT e dissolveram-se os cristais de formazano com recurso a DMSO. A absorvância das placas foi medida a 570 nm com recurso ao leitor espectrofotométrico de microplacas Bio-rad Xmark.

Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água
Água (0)	C	C15	C16	C17	C18	C	C	C	C	C	Água
Água (0)	C	C15	C16	C17	C18	C	C	C	C	C	Água
Água (0)	C	C15	C16	C17	C18	C	C	C	C	C	Água
Água (0)	C	C15	C16	C17	C18	C	C	C	C	C	Água
Água (0)	C	C15	C16	C17	C18	C	C	C	C	C	Água
Água (0)	C	C15	C16	C17	C18	C	C	C	C	C	Água
Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água	Água

Figura 9 - Esquema geral de uma placa de 96 poços utilizado no ensaio de cada linha celular. Os poços identificados com “Água (0)” são utilizados como zero de absorvância; os “C” são utilizados como controlo, contendo células não tratadas; os “C15”, “C16”, “C17” e “C18” são incubados com os respetivos compostos.

3.4.5 Análise estatística

Os resultados dos gráficos obtidos através da realização do ensaio de MTT foram expressos como valores médios \pm desvio padrão. A comparação entre os diversos grupos foi analisada com recurso ao teste *t*-student para determinar a existência de diferenças significativas entre as médias, sendo considerada estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese Química

Neste trabalho foram sintetizados quatro compostos, duas DHPMs e duas DHPMt. (Fig. 10)

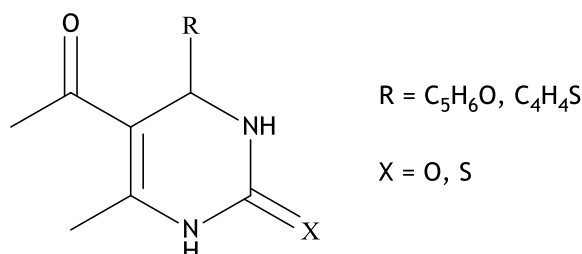


Figura 10 - Estrutura base das DHPM/DHPMt sintetizadas

Estes foram sintetizados através de variações da reação de Biginelli (Tabela 1), que consistiu numa reação de ciclocondensação entre um aldeído (5-metilfurfuraldeído e tiofeno-2-carboxaldeído), a acetilacetona e uma ureia/tioureia.

Tabela 1 - Variações estruturais e condições reacionais dos diferentes compostos sintetizados.

Composto	R	X	Tempo (min)	Rendimento (%)
15	5-Metilfurano	O	33	37
16	5-Metilfurano	S	30	24
17	Tiofeno	O	26	69
18	Tiofeno	S	165	61

A reação foi realizada sem solvente e utilizou-se um catalisador para promover a reação: Bi(NO₃)₃·5H₂O nas reações com ureia (Fig. 11) (segundo o procedimento descrito por Khodaei *et al*) [58], e ZrCl₄ para as reações com tioureia (Fig. 12) (segundo o procedimento descrito por Rodríguez-Domínguez *et al*) [59]. Utilizaram-se dois catalisadores diferentes, uma vez que estudos realizados demonstraram que quando se utiliza Bi(NO₃)₃·5H₂O juntamente com tioureia, a reação não ocorre [58]. Por outro lado, quando usado ZrCl₄, foram obtidos bons rendimentos de reação [59].

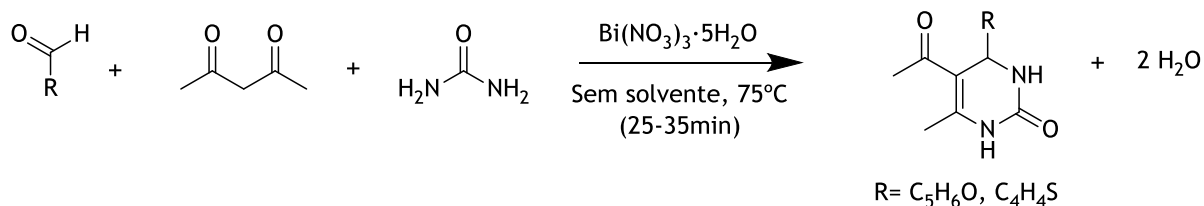


Figura 11 - Esquema geral da síntese de DHPMs catalisada por $\text{Bi(NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

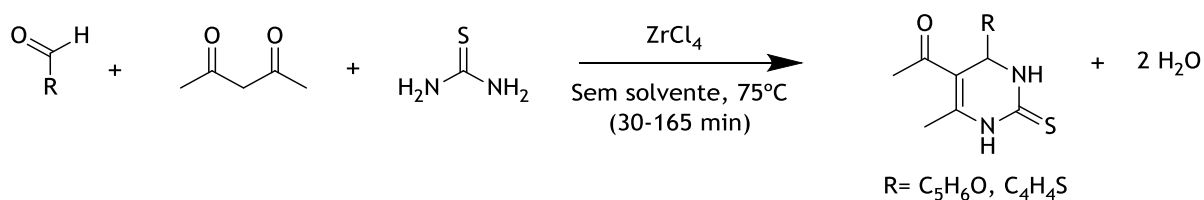


Figura 12- Esquema geral da síntese de DHPMs catalisada por ZrCl_4 .

A reação foi considerada completa sempre que se verificou a completa solidificação do produto dentro do balão. Pode observar-se, através dos tempos acima referidos, que estas reações são bastante rápidas (aproximadamente 30 min), em condições sem solvente, com exceção do composto 18, o que vai de encontro a outros casos descritos na literatura [58,60].

Os processos de work-up e cristalização também foram bastante simples, sendo apenas necessário lavar o produto com água fria para remover o catalisador e utilizar etanol a 99,9% para recrystalizar e obter os produtos o mais puro possíveis, respetivamente. Posteriormente, os produtos puros foram caracterizados por $^1\text{H-RMN}$ e $^{13}\text{C-RMN}$.

Os produtos finais, de acordo com os espetros obtidos, apresentam um nível de pureza muito elevado. O rendimento das reações foi moderado, verificando-se que os compostos com o anel 5-metilfuran apresentaram rendimentos mais baixos que os seus análogos com o anel tiofeno. Contudo, os rendimentos são relativamente satisfatórios tendo em conta a facilidade e os poucos recursos que são necessários para realizar as reações, o que também está de acordo com o referido por alguns autores [61,62].

4.2. Avaliação Biológica

Os compostos sintetizados, depois de purificados, foram submetidos a ensaios de citotoxicidade em três linhas celulares diferentes. Os compostos avaliados foram os preparados: o 5-acetil-6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-3,4-di-hidropirimidin-2(1H)-ona (composto 15), o 1-(6-metil-4-(5-metilfuran-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-5-il)etan-1-ona

(composto **16**), o 5-acetil-6-metil-4-(tiofen-2-il)-3,4-di-hidropirimidin-2(1*H*)-ona (composto **17**) e o 1-(6-metil-4-(tiofen-2-il)-2-tioxo-1,2,3,4-tetra-hidropirimidin-5-il)etan-1-ona (composto **18**).

Os resultados obtidos na avaliação biológica (Fig. 13) são apresentados por linha celular, para se poder comparar os efeitos dos diferentes compostos em cada tipo de célula. A linha celular NHDF foi utilizada no ensaio para se avaliar a seletividade dos compostos para células cancerígenas *versus* não-cancerígenas.

Relativamente à linha celular Caco-2, nenhum dos compostos apresentou ação antiproliferativa marcada, podendo, em alguns deles, considerar-se a existência de um pequeno estímulo proliferativo, o que não era o pretendido.

No que diz respeito à linha celular NHDF, os compostos também não apresentaram citotoxicidade, o que é desejável para o objetivo do presente trabalho.

Para a linha celular HepaRG, os compostos apresentaram uma relativa citotoxicidade seletiva para estas células, e poderá verificar-se uma atividade antiproliferativa ligeiramente superior para os compostos contendo tioureia *versus* ureia, tal como reportado por Li *et al* [63].

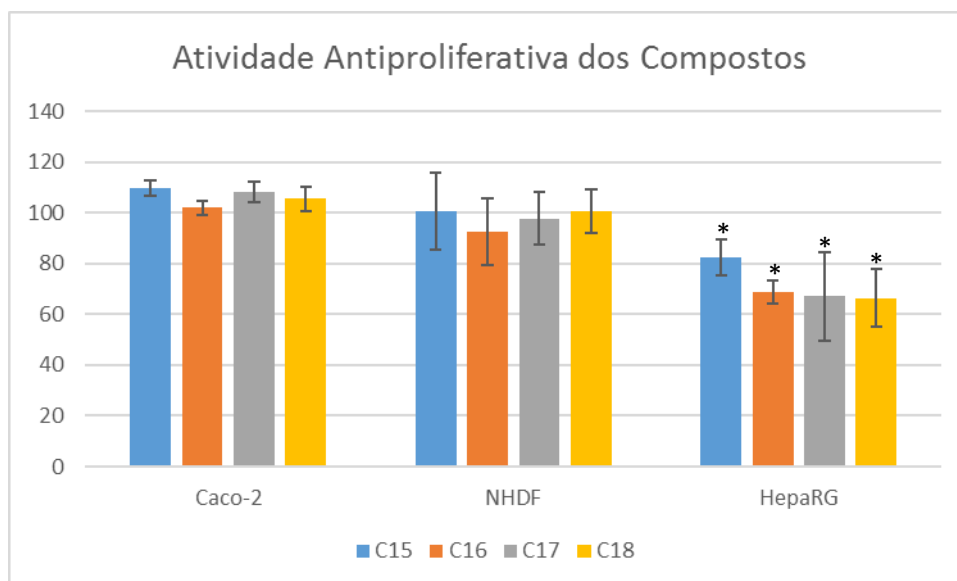


Figura 13 - Atividade antiproliferativa dos Compostos **15**, **16**, **17** e **18**, determinada pelo ensaio de MTT com um n=6, quando incubados a uma concentração de 30 μ M, durante 72h, nas linhas celulares Caco-2, NHDF e HepaRG. Os dados estão expressos em percentagem da viabilidade celular em relação ao respetivo controlo; as barras representam a média dos valores e as linhas o desvio-padrão da respetiva média associada. * $p < 0,05$ versus respetivo controlo (teste *t*-student).

Na generalidade, os compostos não apresentaram citotoxicidade nas células normais da derme (NHDF), o que é bastante positivo, uma vez que não se pretende que os compostos

antitumorais apresentem citotoxicidade em células normais do corpo. Por outro lado, verificou-se alguma citotoxicidade contra a linha celular hepática (HepaRG), apesar de pouco marcada. Contudo, comparando com as células Caco-2, linha cancerígena do colon, a citotoxicidade obtida para as células hepáticas parece ser seletiva, que é o que se deseja no desenvolvimento de um novo fármaco: quanto maior a seletividade de uma molécula, menor é o potencial de toxicidade e de ocorrência de efeitos adversos. Esta constatação é de particular interesse no caso das terapias anticancerígenas, onde os efeitos adversos dos fármacos são severos e podem comprometer a qualidade de vida dos doentes. Estes resultados estão de acordo com o referido por Matias *et al*, que já tinha obtido resultados semelhantes para a linha celular HepaRG com compostos da mesma classe [64]. Adicionalmente verificou-se que variação do aldeído estudada neste trabalho (5-metilfurano para os compostos 15 e 16 e tiofeno para os compostos 17 e 18) não apresentou diferenças marcadas em nenhuma das linhas celulares estudadas.

Portanto, apesar de não ter havido uma citotoxicidade notável por parte de nenhum composto, estes podem ser o ponto de partida de investigações futuras, onde, através de alterações estruturais, se consiga desenvolver moléculas mais potentes.

5. Conclusão

Utilizando como ponto de partida a reação de Biginelli, foi possível sintetizar, com sucesso, diversas DHPMs/DHPMts, para avaliação da sua citotoxicidade. Após a sua avaliação biológica, através do ensaio de MTT, conseguiu-se verificar que poderá existir uma diferença entre os compostos com tiourea *versus* ureia, apresentando os primeiros uma maior relativa citotoxicidade seletiva para as células hepáticas HepaRG, destacando-se o composto **18** para trabalhos futuros.

Apesar da área de investigação ligada ao tratamento antitumoral ter sofrido, nos últimos anos, um desenvolvimento muito grande, a verdade é que ainda se está muito longe de conseguir obter um fármaco seguro, que consiga aliar potência e seletividade com o menor número possível de efeitos adversos. É por este motivo que é importante continuar a apostar-se no desenvolvimento/otimização de moléculas novas ou já existentes, bem como no aperfeiçoamento dos processos/técnicas de síntese utilizadas.

5.1. Perspetivas futuras

Este trabalho permitiu cimentar e fundamentar algum do conhecimento já existente, e apesar de não se ter obtido os resultados que seriam desejados, foi possível obter um ponto de partida para o design de potenciais moléculas que poderão ser exploradas futuramente. Neste caso, o destaque vai para o composto **18**, podendo haver interesse em avaliar-se o efeito de alguns substituintes, ao nível do aldeído e da cadeia lateral, na sua atividade biológica para algumas linhas celulares, bem como testar outras não contempladas neste trabalho. Por outro lado, também se pode tentar perceber o mecanismo celular responsável pela citotoxicidade apresentada por alguns dos compostos em certas linhas celulares, pois pode ser o ponto de partida para descobertas futuras.

6. Bibliografia

- [1] National Cancer Institute [página web]: What is cancer? [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em: www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer
- [2] Nature [página web]: Proto-oncogenes to Oncogenes to Cancer. [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em: www.nature.com/scitable/topicpage/proto-oncogenes-to-oncogenes-to-cancer-883
- [3] World Health Organization [página web]: Cancer. [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/
- [4] American Cancer Society [página web]: What is cancer? [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em: www.cancer.org/cancer/cancerbasics/what-is-cancer
- [5] National Cancer Institute [página web]: Cancer Statistics. [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em: www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics
- [6] R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal, "Cancer statistics, 2015", *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, **65**, 5-29
- [7] World Health Organization [página web]: Early detection of cancer. [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em: www.who.int/cancer/detection/en/
- [8] American Cancer Society [página web]: What are the different types of cancer treatment? [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em:
www.cancer.org/treatment/understandingyourdiagnosis/talkingaboutcancer/whosomeoneyouknowhascancer/when-somebody-you-know-has-cancer-cancer-treatment-questions
- [9] American Cancer Society [página web]: How is advanced cancer treated? [acesso a 12 de setembro de 2016]
Disponível em:
www.cancer.org/treatment/understandingyourdiagnosis/advancedcancer/advanced-cancer-treatment

- [10] Z. Liu, K. Chen, C. Davis, S. Sherlock, Q. Cao, X. Chen, H. Dai, "Drug delivery with carbon nanotubes for in vivo cancer treatment", *Cancer res.*, 2008, **68**, 6652-60
- [11] C. Chang-jie, E. C. Janice, U. Kazumitsu, P. C. Douglas, P. Ira, M. M. Gottesman, "Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells", *Cell*, 1986, **47**, 381-389
- [12] S. Dhar, Z. Liu, J. Thomale, H. Dai, S. J. Lippard, "Targeted single-wall carbon nanotube-mediated Pt(IV) prodrug delivery using folate as a homing device", *J. of the A. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 11467-11476
- [13] N. Chessum, K. Jones, E. Pasqua, M. Tucker, "Recent advances in cancer therapeutics", *Prog. Med. Chem.*, 2015, **54**, 1-63
- [14] T. N. Akhaja, J. P. Raval, "1,3-Dihydro-2H-indol-2-ones derivatives: design, synthesis, in vitro antibacterial, antifungal and antitubercular study", *Eur. J. Med. Chem.*, 2011, **46**, 5573-5579
- [15] B. Meunier, "Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality?", *Acc. Chem. Res.*, 2008, **41**, 69-77
- [16] B. Ganem, "Strategies for Innovation in Multicomponent Reaction Design", *Acc. Chem. Res.*, 2009, **42**, 463-472
- [17] A. Domling, "Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry", *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 17-89.
- [18] A. Domling, Ugi, I. Angew, "Multicomponent Reactions with Isocyanides", *Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3169
- [19] A. Domling, W. Wang, K. Wang, "Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions", *Chem. Rev.* 2012, **112**, 3083
- [20] L. Weber, "Multi-component reactions and evolutionary chemistry", *Drug Discov. Today*, 2002, **7**, 143
- [21] A. Domling, "Recent advances in isocyanide-based multicomponent chemistry", *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2002, **6**, 306
- [22] C. Hulme and V. Gore, "Multi-component reactions: emerging chemistry in drug discovery from xylocain to crixivan", *Curr. Med. Chem.*, 2003, **10**, 51-80

- [23] J. E. Biggs-Houck, A. Younai and J. T. Shaw, "Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis", *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2010, **14**, 371-382
- [24] T. A. Keating, R. W. Armstrong, "Postcondensation Modifications of Ugi Four-Component Condensation Products: 1-Isocyanocyclohexene as a Convertible Isocyanide. Mechanism of Conversion, Synthesis of Diverse Structures, and Demonstration of Resin Capture", *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118**, 2574-2583
- [25] A. Strecker, "Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper", *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1850, **75**, 27-45
- [26] A. Hantzsch, "Ueber die Synthese Pyridinartiger Verbindungen aus Acetessigäther und Aldehydammoniak", *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1882, **215**, 1-82
- [27] A. Hantzsch, "Neue bildungsweise von pyrrolderivaten", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1890, **23**, 1474-1476
- [28] P. Biginelli, "Ueber Aldehyduramide des Acetessigäthers", *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1891, **24**, 1317-1319
- [29] C. Mannich, W. Krosche, "Ueber ein Kondensationsprodukt aus Formaldehyd, Ammoniak und Antipyrin", *W. Arch. Pharm.*, 1912, **250**, 647-667
- [30] M. Passerini, "Sopra gli isonitrili (I). Composto del p-isonitriliazobenzole con acetone ed acido acética", *Gazz. Chim. Ital.*, 1921, **51**, 126-129
- [31] H. Bergs, *Ger. Pat. 566, 1929, 094*
- [32] T. Bucherer, H. Barsch, "Hydroxy nitriles of cyclic ketones", *J. Prakt. Chem.*, 1934, **140**, 151-171
- [33] C. O. Kappe, "Recent advances in the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. New tricks from an old dog", *Acc. Chem. Res.*, 2000, **33**, 879-888
- [34] C. O. Kappe, "Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type--a literature survey", *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, **35**, 1043-1052
- [35] Suresh and J. S. Sandhu, "Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective", *ARKIVOC*, 2012, 66-133
- [36] C. O. Kappe, "The generation of dihydropyrimidine libraries utilizing Biginelli multicomponent chemistry", *Qsar & Comb. Sci.*, 2003, **22**, 630-645

- [37] Z. D. Aron, L. E. Overman, "The tethered Biginelli condensation in natural product synthesis", *Chem. Comm.*, 2004, 253-265
- [38] A. Naseem, J. E. Van Lier, "TaBr 5-catalyzed Biginelli reaction: one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones/thiones under solvent-free conditions", *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 5407-5409
- [39] K. Bhavya, M. N. Purohit, G. V. Pujar, "Chemistry and biological activity of biginelli type dihydropyrimidinones - A brief review", *Ind. Drugs*, 2011, **48**, 7-14
- [40] A. Debache, L. Chouguiat, R. Boulcina, B. Carboni, "A One-pot Multi-component Synthesis of Dihydropyrimidinone/Thione and Dihydropyridine Derivatives via Biginelli and Hantzsch Condensations using t-BuOK as a Catalyst Under Solvent-free Conditions", *Pen. Org. Chem. J.*, 2012, **6**, 12-20
- [41] K. Singh, "Biginelli Condensation: Synthesis and Structure Diversification of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one Derivatives", *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2012, **105**, 224-225
- [42] B. R. P. Kumar, G. Sankar, R. B. N. Baig, S. Chandrashekar, "Novel Biginelli Dihydropyrimidines with Potential Anticancer Activity: A Parallel Synthesis and CoMSIA Study", *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 4192-4198
- [43] T. Gireesh, R. R. Kamble, P. P. Kattimani, A. Dorababu, M. Manikantha, J. H. Hoskeri, "Synthesis of sydnone substituted Biginelli derivatives as hyaluronidase inhibitors", *Arch. Pharm.*, 2013, **346**, 645-653
- [44] N. Gangwar, V. K. Kasana, "3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives: organocatalysed microwave assisted synthesis and evaluation of their antioxidant activity", *Med. Chem. Res.*, 2012, **21**, 4506-4511
- [45] D. R. Duguay, M. T. Zamora, J. M. Blacquiére, F. E. Appoh, C. M. Vogels, S. L. Wheaton, F. J. Baerlocher, A. Decken, S. A. Westcott, "Synthesis, Characterization and Antifungal Testing of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-(thio)ones Containing Boronic Acids and Boronate Esters", *Cent. Eur. J. Chem.*, 2008, **6**, 562-568
- [46] D. R. Godhani, P. B. Dobariya, A. A. Jogel, A. M. Sanghani and J. P. Mehta, "An efficient synthesis, characterization, and antimicrobial screening of tetrahydropyrimidine derivatives", *Med. Chem. Res.*, 2014, **23**, 2417-2425
- [47] A. N. Chiang, J. C. Valderramos, R. Balachandran, R. J. Chovatiya, B. P. Mead, C. Schneider, S. L. Bell, M. G. Klein, D. M. Huryn, X. S. Chen, B. W. Day, D. A. Fidock, P. Wipf

and J. L. Brodsky, "Select pyrimidinones inhibit the propagation of the malarial parasite, *Plasmodium falciparum*", *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, **17**, 1527-1533

[48] P. Lacotte, D. A. Buisson and Y. Ambroise, "Synthesis, evaluation and absolute configuration assignment of novel dihydropyrimidin-2-ones as picomolar sodium iodide symporter inhibitors", *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **62**, 722-727

[49] K. Singh, K. Singh, D. M. Trappanese and R. S. Moreland, "Highly regioselective synthesis of N-3 organophosphorous derivatives of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones and their calcium channel binding studies", *Eur. J. Med. Chem.*, 2012, **54**, 397-402

[50] J. Kim, T. Ok, C. Park, W. So, M. Jo, Y. Kim, M. Seo, D. Lee, S. Jo, Y. Ko, I. Choi, Y. Park, J. Yoon, M. K. Ju, J. Ahn, J. Kim, S. J. Han, T. H. Kim, J. Cechetto, J. Namc, M. Liuzzi, P. Sommer and Z. No, "A novel 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one: HIV-1 replication inhibitors with improved metabolic stability", *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 2522-2526

[51] D. L. da Silva, F. S. Reis, D. R. Muniz, A. L. Ruiz, J. E. de Carvalho, A. A. Sabino, L. V. Modolo and A. de Fatima, "Free radical scavenging and antiproliferative properties of Biginelli adducts", *Bioorg. Med. Chem.*, 2012, **20**, 2645-2650

[52] U. Soumyanarayanan, V.G. Bhat, S.S. Kar, J.A. Mathew, "Monastrol mimic Biginelli dihydropyrimidinone derivatives: synthesis, cytotoxicity screening against HepG2 and HeLa cell lines and molecular modeling study", *Org. Med. Chem. Lett.*, 2012, **2**, 1-11

[53] K. Abnous, B. Barati, S. Mehri, M. Reza, M. Farimani, and M. Alibolandi, "Synthesis and molecular modeling of six novel monastrol analogues: evaluation of cytotoxicity and kinesin inhibitory activity against HeLa cell line", *DARU J. of Pharm. Sci.*, 2013, **21**, 70

[54] L. Qingjian, P. Ning, X. Jiehua, Z. Wenwen, K. Fanpeng, "Microwave-Assisted and Iodine-Catalyzed Synthesis of Dihydropyrimidin-2-thiones via Biginelli Reaction Under Solvent-Free Conditions", *Synth. Commun.*, 2013, **43**, 139-146

[55] M. R. Silverstein et al, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, Hoboken: John Wiley and Sons, Inc., 2015

[56] D. Russowsky and L. K. Kohn, "Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues", *Bio. Chem.*, 2006, **34**, 173-182

[57] American Type Culture Collection [página web]: MTT Cell Proliferation Assay. [acesso a 4 de outubro de 2016]

Disponível em: www.atcc.org/~media/DA5285A1F52C414E864C966FD78C9A79.ashx

- [58] M. M. Khodaei, A. R. Khosropour and M. Beygzadeh, "An Efficient and Environmentally Friendly Method for Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1H)-ones Catalyzed by Bi (NO₃) 3·5H₂O", *Synth. Commun.*, 2004, **34**, 1551-1557
- [59] J.C. Rodriguez-Dominguez, D. Bernardi, G. Kirsch, "ZrCl₄ or ZrOCl₂ under neat conditions: Optimized green alternatives for the Biginelli reaction", *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 5777
- [60] M. Daszykowski, B. Walczak and D. Massart, "Representative subset selection", *Anal. Chim. Acta*, 2002, **468**, 91-103
- [61] A. Shaabani, A. Bazgir and S. Arab-Ameri, "Tetrabutylammonium hydrogen sulfate: an efficient catalyst for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions", *Phosphorus, Sulfur. Silicon. Relat. Elem.*, 2004, **179**, 2169-2175
- [62] X. Han, F. Xu, Y. Luo and Q. Shen, "An Efficient One-Pot Synthesis of Dihydropyrimidinones by a Samarium Diiodide Catalyzed Biginelli Reaction Under Solvent-Free Conditions", *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, **2005**, 1500-1503
- [63] Q.S. Li, P.C. Lv, H.Q. Li, X. Lu, Z.L. Li, B.F. Ruan, H.L. Zhu, "Synthesis and biological evaluation of novel N, N'-disubstituted urea and thiourea derivatives as potential anti-melanoma agents", *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, 2012, **27**, 708-714
- [64] M. Matias, G. Campos, A.O. Santos, A. Falcão, S. Silvestre and G. Alves, "Potential antitumoral 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones: synthesis, in vitro biological evaluation and QSAR studies", *RSC Adv.*, 2016, **6**, 84943-84958

Capítulo II- Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A farmácia comunitária, devido à grande proximidade e ao facilitado acesso por parte da população, é um local de prestação de cuidados de saúde e atividades farmacêuticas centradas no utente, sendo por isto considerada uma das grandes portas do Sistema de Saúde [1].

O farmacêutico de oficina assume um papel de grande confiança por parte da população, razão pela qual deverá desempenhar sempre da melhor forma a sua profissão. Uma vez que se trata do especialista do medicamento, assume especial importância no aconselhamento do uso racional do medicamento e na monitorização da terapêutica, bem como na promoção de um estilo de vida saudável, devendo para isto ter a capacidade de identificar e adaptar-se às diferentes características da população e das diferentes realidades com que se depara diariamente [2].

Este relatório tem como objetivo dar a conhecer todos os conhecimentos adquiridos durante o estágio que realizei na Farmácia Sant'Ana, com uma duração total de 12 semanas, realizado entre o dia 27 de janeiro e o dia 17 de abril.

2. Organização da Farmácia Sant'Ana

A Farmácia Sant'Ana encontra-se localizada no edifício pertencente ao Centro Comercial Covilhã Shopping, na Alameda Pêro da Covilhã, freguesia da Boidobra. O seu horário de funcionamento inclui os sete dias da semana (feriados inclusive), com um período diário das 9h às 22h, realizando, com as restantes oito farmácias da zona, em regime de rotatividade, uma noite de serviço permanente por semana. De acordo com o estabelecido pela Portaria n.º 277/2012, o horário de funcionamento respeita as 44h mínimas semanais obrigatórias [3].

O facto de a farmácia estar localizada junto de um Centro Comercial e próxima do hospital justifica o horário de funcionamento alargado, o que, aliado também ao facto de ser uma zona recente da cidade faz com que exista uma grande diversidade de utentes.

2.1. Recursos Humanos

Na Farmácia Sant'Ana, a constituição da equipa é a seguinte:

- Direção Técnica: Dra. Paula Bártolo
- Farmacêuticos: Dra. Cátia Valente, Dr. João Silva, Dra. Carolina Goulão, Dra. Alexandra Abreu
- Técnicos de Farmácia: Tiago Matas, Joana Gonçalves
- Técnicos Auxiliares de Farmácia: Rute Valentim, Ana Cláudia Justino
- Contabilista: Sr. António Abrantes
- Empregada de Limpeza: Dona Marilza Santos
- Enfermeira: Maria José Carrega

Este quadro, composto por um Farmacêutico Diretor-Técnico, três Farmacêuticos substitutos, um Farmacêutico, dois Técnicos de Farmácia e dois Técnicos Auxiliares de Farmácia, um contabilista, uma empregada de limpeza e, ainda, como colaboradora, uma Enfermeira, responsável por prestar o serviço de administração de injetáveis, caracteriza-se pela excelente relação de amizade e entajuda, mas também pela simpatia, prestabilidade e profissionalismo perante o utente, com o objetivo de oferecer o melhor serviço possível.

Os recursos humanos da Farmácia Sant'Ana, acima referidos, estão assim de acordo com o Regime Jurídico das Farmácias de Oficina definido no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que estabelece como obrigatório a existência de um Diretor-Técnico (DT) e de outro farmacêutico [4].

A Dra. Paula Bártolo, enquanto Farmacêutico Diretor-Técnico, tem o dever de:

- “- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
 - Promover o uso racional do medicamento;
 - Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
 - Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
 - Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
 - Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
 - Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
 - Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
 - Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos neste diploma e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica” [4].

Quando, por indisponibilidade ou imprevisto, não puder assumir a sua função, deverá ser substituído pelo farmacêutico adjunto.

2.2. Instalações e Equipamento

A Farmácia Sant'Ana, no que refere ao espaço físico, está de acordo com o descrito nas normas das Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) e com o estabelecido pela deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, que constata que as farmácias devem ter uma área total mínima de 95 m² e dispor, obrigatoriamente e separadamente, de uma sala de atendimento ao público (com pelo menos 50 m²), de um armazém (com pelo menos 25 m²), de um laboratório (com pelo menos 8 m²), de instalações sanitárias (com pelo menos 5 m²) e de um gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação de serviços de saúde (com pelo menos 7 m²). Dispõe também de um gabinete da direção técnica, uma zona de acolhimento ou quarto e uma área técnica de economato [1,5].

A farmácia, respeitando o estabelecido pela legislação, encontra-se dividida em dois pisos.

No piso inferior podem encontrar-se as seguintes áreas:

- Zona de atendimento ao público, constituída por quatro balcões de atendimento, atrás dos quais se encontram expostos os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), os produtos fitoterapêuticos, os medicamentos de uso veterinário (MUV) e outros que necessitem de um aconselhamento extra. Existem também expositores de acesso livre por parte dos utentes que contêm uma grande diversidade de produtos (produtos de higiene íntima e puericultura, suplementos alimentares, produtos de alimentação especial, higiene oral e capilar, produtos ortopédicos, dermocosmética, produtos de utilização sazonal e produtos em promoção). Nesta área existe ainda um contentor da VALORMED, destinado a medicamentos com prazo de validade ultrapassado ou produtos fora de uso, para posterior reciclagem, e uma balança eletrónica com serviços de medição de peso, altura, pressão arterial e Índice de Massa Corporal (IMC);
- Gabinete de atendimento personalizado (GAP) destinado, e devidamente equipado, à prestação de serviços farmacêuticos (medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos e administração de injetáveis); aconselhamento nutricional; e serviço de enfermagem. Esta área assume também extrema importância quando o utente pretende um diálogo privado ou quando o assunto é mais delicado;
- Sala de receção e armazenamento das encomendas, equipada com um computador, uma impressora normal e uma de códigos de barra e um telefone. Nesta zona existe ainda um armário de gavetas e um frigorífico para armazenamento dos medicamentos, de acordo com as suas características. No armário de gavetas, os medicamentos estão dispostos, no caso dos comprimidos e cápsulas, por ordem alfabética do seu principio ativo. Existem depois gavetas separadas para os psicotrópicos/estupefacientes, contraceptivos orais, saquetas, ampolas, injetáveis,

sistemas transdérmicos, produtos oftálmicos, aerossóis e gotas orais, estando estes dispostos por ordem alfabética do seu nome comercial;

- Laboratório, destinado à preparação de manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas. Encontra-se equipado com o material exigido nas BPF, tal como, um exaustor, um lavatório, bancada, armários onde se armazenam as matérias-primas, uma balança de precisão e material de laboratório. Existe ainda neste espaço um exemplar da Farmacopeia Portuguesa e do Prontuário Terapêutico;
- Arrecadação.

No piso superior, por sua vez, encontram-se:

- Instalações sanitárias;
- Dois gabinetes, um destinado à direção técnica e outro destinado a formações e reuniões;
- Área de armazenamento secundária, onde se encontram todos os produtos em excesso, organizados da forma anteriormente referida;
- Vestiário.

A existência de uma cruz verde luminosa no exterior permite uma fácil identificação da farmácia, sendo complementada também pela placa identificativa. O acesso ao interior pode ser feito por uma das duas portas existentes (uma para o exterior e outra para o interior do centro comercial), o que, além de garantir uma boa acessibilidade, permite um excelente fluxo de circulação. Na porta que liga diretamente para o exterior pode encontrar-se o horário de funcionamento, a identificação da Direção Técnica e a lista das farmácias de serviço permanente.

Toda a farmácia apresenta um aspeto limpo e cuidado, com montras organizadas e produtos estrategicamente dispostos, que são alvos de uma rotatividade frequente, seja por questões de sazonalidade, promoção ou novidade.

Relativamente ao equipamento existente na farmácia, para além do já referido anteriormente, todos os dispositivos informáticos dispõem do software Sifarma 2000, havendo ainda um sistema para controlo da temperatura e humidade (Sistema HW4), um sistema de gravação de imagens e de faturação, sistemas de leitura ótica e caixas registadoras.

No meu primeiro dia de estágio foi-me dado a conhecer todas as áreas da farmácia e os seus equipamentos, para me ambientar e conhecer a organização da mesma.

3. Informação e Documentação Científica

De modo a tentar prestar sempre o melhor serviço possível, o farmacêutico, ao longo da sua carreira, deverá procurar sempre manter-se atualizado e informado ao nível profissional, recorrendo para isso à vasta quantidade de literatura científica existente e que surge todos os dias.

Por essa razão, o Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto, obriga à existência em todas as farmácias de um exemplar da farmacopeia portuguesa (em formato eletrónico ou papel) e do prontuário terapêutico [4]. Na Farmácia Sant'Ana, além dos documentos obrigatórios por lei, existem ainda diversos outros: Simposium Terapêutico, o Formulário Galénico Português, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos, o Dicionário de termos médicos, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos e procedimentos operativos concebidos pela mesma.

Excluindo a informação existente em papel, é usual, nas farmácias, recorrer-se ao Sifarma 2000, que contém imensa informação sobre grande parte dos medicamentos existentes numa farmácia (posologias, reações adversas, indicações terapêuticas, interações e contra-indicações), e também a diversos websites, tais como do INFARMED, Farmácias Portuguesas, Associação Nacional de Farmácias (ANF) e Ordem dos Farmacêuticos, uma vez que hoje em dia a informação está disponível mais rapidamente na internet.

Por estas razões, no início do meu estágio, foram-me facultados os diversos documentos existentes na farmácia para estar ocorrente da sua existência em caso de necessidade.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Um dos grandes pilares da atividade de um farmacêutico é o conhecimento deste relativamente aos medicamentos e produtos existentes numa farmácia. É por esta razão que considero importantíssimo que uma das primeiras tarefas seja arrumar os medicamentos e produtos de saúde, de forma a conhecer-se quais os que estão disponíveis, mas também a sua localização. Fazem parte destes os seguintes:

- Medicamentos em geral
- Medicamentos genéricos
- Psicotrópicos e estupefacientes
- Preparações oficinais e magistrais
- Medicamentos e produtos farmacêuticos homeopáticos
- Produtos fitoterapêuticos
- Produtos para alimentação especial e dietéticos
- Produtos cosméticos e dermofarmacêuticos

- Dispositivos médicos
- Medicamentos e produtos de uso veterinário

É também de extrema relevância, mesmo fazendo parte do dia-a-dia, a revisão de alguns dos conceitos integrantes do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto:

- **Medicamento:** “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”;
- **Medicamento genérico:** “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados”;
- **Preparado oficial:** “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”;
- **Fórmula magistral:** “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” [6].

Além destes conceitos, convém também rever os constantes no Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro:

- **Substância Psicotrópica:** “qualquer substância, natural ou sintética, ou qualquer produto natural constante das tabelas I, II, III e V”;
- **Estupefaciente:** “qualquer substância, natural ou sintética, das tabelas I e II” [7].

5. Aprovisionamento e Armazenamento

Infelizmente, nos dias de hoje, a sobrevivência das farmácias passa especialmente pela área da gestão de stocks, sendo necessário um rigoroso controlo e equilíbrio, de forma a não existir excesso de produtos, nem falta dos mesmos. Para isso é necessário ter-se em conta muitos fatores, que muitas vezes são erróneos, tais como: espaço de armazenamento disponível, sazonalidade, nível de afluência e capacidade financeira.

Desta forma, depois de me ter ambientado às diferentes áreas da farmácia, ao seu funcionamento e à equipa, de maneira a perceber como funciona esta etapa importantíssima para uma farmácia, foi-me inculcida a tarefa de participar na receção das encomendas,

estando inicialmente apenas a observar, para aprender a maneira correta de o fazer, e só posteriormente comecei então a desempenhá-la.

5.1. Encomendas e Critérios de Seleção de um fornecedor

Uma farmácia, no processo de escolha dos fornecedores, deve tentar sempre obter as melhores condições, não só financeiras, como facilidades de pagamento e descontos/bonificações, mas também práticas, tais como o número de produtos disponíveis, o número de entregas diárias, a existência de entregas ao fim de semana e a proximidade do armazém.

Na Farmácia Sant'Ana existem três fornecedores: a Plural, que é o principal fornecedor, a Alliance Healthcare e a Cooprofar. A escolha destes fornecedores baseou-se nos critérios referidos anteriormente, e a existência de mais dois armazenistas além do principal é justificada pelo diferente catálogo de produtos que oferecem, bem como pelas condições oferecidas em certos produtos.

As encomendas podem ser divididas em três grandes grupos:

- Diária: quando é introduzido um novo produto no sistema deve definir-se um stock mínimo e máximo para o mesmo, tendo em conta critérios financeiros e de consumo. Quando o stock mínimo definido é atingido, o Sifarma 2000 gera automaticamente um ponto de encomenda com um número de unidades necessárias para atingir o valor de stock máximo. Através deste processo, designado de encomenda diária, é gerado todos os dias uma proposta que engloba todos os produtos que se encontrem abaixo ou ao nível do stock mínimo, e que, após validação por parte do Diretor-Técnico, é enviada eletronicamente ao fornecedor pretendido;
- Instantâneas: são normalmente realizadas ao balcão durante o atendimento, através do Sifarma 2000, e resultam da procura específica de um produto que não se encontra em stock ou que não está previsto chegar numa encomenda próxima. Por vezes, o sistema não permite realizar com êxito a encomenda, sendo necessária efetuar a mesma por telefone (sendo posteriormente necessário criar manualmente a encomenda no sistema para se poder dar entrada da mesma). Como procedimento interno, sempre que era realizada uma encomenda instantânea deveria proceder-se ao registo, numa folha para o devido efeito, do número da encomenda, o nome e o código do medicamento, o operador que realizou o pedido, a hora do pedido e a previsão da sua chegada;
- Diretamente ao laboratório ou fabricante: são úteis para produtos de venda sazonal, dermocosmética e ortopedia, uma vez que, devido à grande quantidade de produtos a encomendar, permite obter melhores condições de aquisição.

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de realizar bastantes encomendas instantâneas, durante a prática do atendimento ao público, e também de algumas encomendas diárias, sendo estas sempre alvo de uma avaliação final por parte do Diretor-Técnico.

5.2. Receção e conferência das encomendas

A receção e conferência das encomendas é uma etapa de extrema importância em que se deve ter bastante atenção, uma vez que qualquer erro pode afetar a gestão de stocks da farmácia.

Todas as encomendas que chegam vêm acompanhadas de fatura, a qual, posteriormente, é fotocopiada, sendo o original enviado para a contabilidade. A cópia, por sua vez, fica junto da encomenda para auxiliar a receção e conferência da mesma.

O processo de receção inicia-se no módulo “Receção de Encomendas” do Sifarma 2000, onde após selecionada a encomenda em questão deve introduzir-se o número de fatura e o valor total da mesma. Posto isto, começa a fazer-se a leitura ótica dos produtos, devendo para cada um deles ter-se em atenção os seguintes parâmetros:

- Data de validade (registando sempre a mais curta e, quando terminasse no mesmo ano, identificar a embalagem com um elástico);
- Preço de venda ao público (PVP);
- Número de unidades;
- Estado de apresentação.

Os medicamentos que requerem armazenamento de frio vêm à parte dos restantes, em caixas adequadas à conservação dos mesmos, e deverão ser rececionados primeiro.

Terminada a receção, com a ajuda de outro elemento da equipa, e de forma a evitar a existência de erros, realiza-se uma última conferência do número de unidades, do PVP e do preço de faturação. Quando o PVP não for coincidente com o apresentado pela aplicação informática é necessário atualiza-lo, exceto quando ainda existe stock do produto, sendo que, nesse caso, se procede à sinalização do produto com uma folha (onde se regista o PVP alterado) e ao armazenamento do mesmo no armazém secundário.

Uma vez que o preço dos medicamentos sofre alterações quase diárias, é nesta etapa do processo que é feito o ajuste da margem de lucro para os MNSRM (onde o preço impresso na cartonagem (PIC) não vem descrito). Este cálculo é feito de acordo com o valor do IVA a que o produto é sujeito e com a margem de lucro definida pela farmácia.

No final, se tudo se encontrar correto, o duplicado da fatura é assinado pelo elemento responsável pela receção da encomenda e é arquivado num dossier para o efeito.

Caso se trate de uma encomenda realizada por telefone, como já foi referido anteriormente, deve criar-se manualmente a mesma, no módulo “Gestão de Encomendas” do Sifarma 2000, sendo depois a receção feita nos moldes atrás descritos.

Sempre que existissem na encomenda medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) e benzodiazepinas, estes são acompanhados por uma requisição em duplicado, que deverá ser rubricada e carimbada pelo Diretor-Técnico, para posteriormente ser reenviada ao fornecedor. O original permanece na farmácia e deverá ser arquivado por um período mínimo de três anos.

Durante o período em que estive na Farmácia Sant’Ana, esta foi uma das tarefas que mais desempenhei nos primeiros tempos, e sem dúvida umas das mais importantes, pois permitiu-me conhecer os produtos existentes na farmácia e a sua localização. Também durante a altura que realizava atendimento ao balcão, sempre que possível, ajudava na receção ou conferência das encomendas.

5.3. Reclamações e Devoluções

Numa farmácia existem diversas situações que podem originar um ato de devolução de um medicamento ou produto de saúde ao fornecedor/laboratório, tal como:

- Prazos de validade expirados ou demasiado curtos;
- Embalagens danificadas;
- Produtos retirados do mercado pelo INFARMED ou pelo detentor de AIM (ou também casos de recolha voluntária);
- Medicamentos com preço de faturação incorreto;
- Medicamentos não encomendados.

Independentemente do motivo, o processo de devolução é similar, exceto nos casos em que se tratem de produtos de armazenamento de frio ou estupefacientes, nos quais a devolução deverá ser feita em separado.

Recorrendo ao Sifarma 2000, no módulo “Devoluções”, deverá criar-se uma nota de devolução, onde se especifica o fornecedor/laboratório, o(s) produto(s) a devolver, o motivo da devolução e o documento de origem. Esta nota de devolução é posteriormente impressa em triplicado, sendo que, das três copias, uma é arquivada num dossier na farmácia e as outras duas (exceto no caso da Alliance, que exige as três cópias para poder validar a que fica na farmácia. Colocam um código identificativo no triplicado para validar a receção da parte

deles da devolução enviada por nós e devolvem o triplicado no ato da recolha) acompanham os produtos, devidamente carimbadas e rubricadas pelo operador responsável pela operação.

Depois da aceitação e análise das devoluções por parte do fornecedor, este pode optar por: emitir uma nota de crédito, na qual é devolvido à farmácia o valor parcial ou total do produto; ou substituir o produto por um novo ou de igual valor. Se a devolução não for aceite, os produtos retornam à farmácia, passando a constituir uma quebra, que se traduz por prejuízo.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar algumas devoluções, sendo que, a maior parte delas, se devia a danos nas embalagens sofridos durante o transporte.

5.4. Armazenamento

Terminada a receção da encomenda, os produtos são armazenados em locais específicos anteriormente referidos.

Os produtos de frio, dado as suas necessidades, são os primeiros a ser armazenados, ainda antes do término da receção. Quanto aos psicotrópicos e estupefacientes, dado o seu controlo mais apertado, devem ser armazenados com atenção redobrada. Os restantes produtos são também armazenados nos respetivos locais, de acordo com as regras referidas no ponto 2.2, respeitando também a regra *First Expire First Out* (FEFO), em que o armazenamento é feito do produto com menor prazo de validade para o maior.

Os locais de armazenamento devem respeitar as condições de temperatura e humidade estabelecidas, estando para isso sujeitas a um controlo estrito através de termohigrómetros, que se encontram constantemente monitorizados através do software HW4. Semanalmente é impresso um documento que comprova que as condições de temperatura e humidade sempre respeitaram os parâmetros definido por lei:

- No frigorífico a humidade deve ser de 80-100% e a temperatura entre 2-8 °C;
- Nas zonas de armazenamento a humidade deve ser de 30-60% e a temperatura entre 15-25°C.

No decorrer do estágio, participei diariamente no armazenamento dos produtos provenientes das diversas encomendas diárias. Inicialmente, esta tarefa levava algum tempo a ser realizada, uma vez que ainda não conhecia o local onde todos os produtos eram guardados. Contudo, ao fim de algum tempo, já desempenhava essa mesma tarefa eficientemente, o que mais tarde, durante o atendimento, se veio mostrar muito útil, pois já sabia onde encontrar os medicamentos. Também fui encarregue de imprimir semanalmente os documentos de

controlo de temperatura e humidade e de arquivar os mesmos, após verificação por parte da Diretora-Técnica.

5.5. Controlo de Stocks e de prazos de validade

Tal como referido anteriormente, a sobrevivência das farmácias passa, nos dias de hoje, por uma rigorosa gestão de stocks, de forma a minimizar o desperdício económico. Fazem parte desse processo as etapas de controlo de stocks e de prazos de validade.

O Sifarma 2000 gera, automaticamente, e de forma mensal, uma listagem de produtos cujo prazo de validade expira nos próximos dois meses. Com o auxílio dessa lista é realizada uma contagem física de stocks e verificado o prazo de validade desses produtos. Quando as embalagens apresentam um prazo superior ao indicado pelo software, anota-se o mais curto das embalagens presentes, para posteriormente se atualizar no software. Quanto às embalagens que estejam de acordo com a lista, são colocadas num local à parte, para se proceder à sua devolução ao fornecedor.

Na Farmácia Sant'Ana existe ainda um procedimento interno adicional relativamente aos MEP, que visa o controlo semanal destes, devido ao seu carácter mais restrito.

Durante o estágio fui responsabilizado por fazer a contagem física dos MEP, tarefa que exigia bastante atenção e cuidado. Pude também participar, durante esse período, numa contagem física de stocks.

6. Atendimento

A área de atendimento é aquela onde o farmacêutico põe em prática todos os conhecimentos adquiridos. Após ter passado cerca de três semanas no “BackOffice” da farmácia, mais especificamente, na área de receção e armazenamento de encomendas, avancei para a área de atendimento. Inicialmente estive acompanhado por um farmacêutico, o que me permitiu perceber o funcionamento do software, mas também técnicas e formas de abordagem do utente, de forma a prestar um serviço de qualidade e garantir que informação teria passado e ficado cimentada de forma correta. Depois de alguns dias acompanhado passei a assumir, de forma autónoma, o balcão.

6.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

O exercício da atividade farmacêutica tem como ponto central o utente. Deste modo, o farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, deve colaborar de forma ativa com os diferentes serviços, públicos e privados, de forma a preservar a saúde pública. Com o

constante evoluir do mundo científico, torna-se imperativo que o farmacêutico, de modo a desempenhar da melhor forma possível a sua atividade, se mantenha atualizado.

De acordo com o código deontológico, o desempenho da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial, tal como referido, a pessoa do doente. Os artigos 10º e 36º do mesmo documento vêm complementar, ou melhor, explicar, esse objetivo importantíssimo, reiterando que “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e da pessoa humana em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito das pessoas a terem acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” e “nas relações com os utentes o farmacêutico deve observar a mais rigorosa correção, cumprindo escrupulosamente o seu dever profissional e tendo sempre presente que se encontra ao serviço da saúde pública e dos doentes” [8].

Na realidade atual, infelizmente, existem grandes pressões que procuram desviar o foco da atividade farmacêutica para a vertente comercial e económico. Contudo, o farmacêutico tem o dever e a obrigação de ter sempre o utente como o elemento mais importante da sua profissão.

Uma vez que a população dos dias de hoje apresenta diversos níveis socioculturais, o que torna mais complicado muitas das vezes a transmissão de informação, obriga o farmacêutico a ter uma grande capacidade de se adaptar a diferentes situações. Atualmente, a atividade farmacêutica já não tem só um caráter profissional, mas também social. É imperativo que o farmacêutico consiga perceber a pessoa que tem à sua frente e dessa forma discernir a melhor abordagem possível, de forma a criar um elo de confiança e proximidade, e garantir que a informação é claramente percebida pelo utente. Essa relação permite, no futuro, que o utente aceite mais facilmente os conselhos que lhe são dados, além de ajudar muitas das vezes a melhorar a sua compliance terapêutica.

Toda esta forma de proceder deve respeitar os artigos 30º e 31º do código deontológico. O farmacêutico, no desempenhar da sua função, deve prover-se de honestidade profissional e deve, acima de tudo, garantir sigilo absoluto [8].

Na Farmácia Sant’Ana, os utentes apresentam um grande nível de diversidade cultural, o que me obrigou a perceber e adaptar a minha postura e linguagem de acordo com o utente que estava a atender. Tentei ser sempre um exemplo de simpatia e acessibilidade, e consegui verificar, ao fim de algum tempo, que a minha relação com alguns utentes ia gradualmente sendo fortalecida, o que me deixou bastante satisfeito.

Neste âmbito, e integrando uma atividade interna da farmácia de formação ativa, tive a oportunidade de apresentar aos meus colegas um breve trabalho sobre gestão de conflitos ao balcão de uma farmácia.

6.2. Farmacovigilância

Farmacovigilância é uma atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos [1].

No nosso país, a entidade responsável por coordenar o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) é o INFARMED. O SNF conta atualmente com quatro unidades regionais, responsáveis por recolher e analisar todas as notificações realizadas.

O farmacêutico, como profissional do medicamento, e tendo um contato com a população que mais nenhuma profissão de saúde tem, consegue detetar um grande número de suspeitas de reações adversas causadas por medicamentos, devendo, através do preenchimento de um formulário em papel ou via online, comunicar essa informação à devida entidade. Além dos profissionais, qualquer pessoa pode e deve notificar um evento adverso [1,9].

A prática da farmacovigilância deve ser encorajada, uma vez que, existindo para todos os medicamentos um relação benefício-risco, consegue-se dessa forma minimizar esses riscos.

Durante o estágio não fui confrontado com nenhuma situação que tenha necessitado de ser notificada, contudo, foi-me explicado a maneira de proceder e de preencher o formulário.

6.3. VALORMED

O VALORMED consiste num sistema integrado de recolha de embalagens e medicamentos fora de uso ou cuja validade foi ultrapassada e o seu objetivo passa por garantir que existe um processo de recolha seguro para os medicamentos [10].

O farmacêutico tem o dever de promover e consciencializar a população para o uso deste sistema, evitando, para fins de saúde pública, que os resíduos de medicamentos não estejam acessíveis como qualquer outro resíduo urbano [11].

Os contentores, quando cheios, são retirados, selados e pesados, para posteriormente serem recolhidos pela Plural. Na altura da recolha é preenchida uma ficha em que o original acompanha o contentor e o duplicado fica na farmácia.

Na Farmácia Sant'Ana, na área de atendimento, existe um contentor VALORMED onde os utentes podem depositar, sozinhos ou pedindo a algum funcionário, os seus medicamentos. Este processo não requer que os utentes tirem uma senha e tenham de esperar, tendo assim a vantagem de não demorar tempo nenhum.

6.4. Dispensa de medicamentos

De acordo com o manual de BPF, a dispensa de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação, cede ao utente os medicamentos, mediante prescrição médica, regime de automedicação ou indicação farmacêutica, facultando toda a informação indispensável para um correto uso [1]. O manual propõe também o seguinte procedimento para o ato da dispensa:

- Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade;
- Avaliação farmacoterapêutica da prescrição, indicação/automedicação pelo farmacêutico;
- Intervenção para resolver eventual problema relacionado com o medicamento (PRM) identificado;
- Entrega do medicamento/produto prescrito, indicado ou em automedicação;
- Informações clínicas para garantir que o utente recebe e compreende a informação oral e escrita de modo a retirar o máximo benefício do tratamento;
- Revisão do processo de uso da medicação;
- Oferta de outros serviços farmacêuticos;
- Documentação da atividade profissional.

6.4.1. Dispensa de medicamentos mediante receita médica

A dispensa de MSRM só pode ser realizada mediante apresentação de receita médica por parte do utente. Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, estão sujeitos a apresentação de receita médica todos os medicamentos que se enquadrem num dos seguintes campos:

- Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;

- Destinem-se a ser administrados por via parentérica [6].

Atualmente, a prescrição deve ser efetuada por via eletrónica, existindo, contudo, algumas exceções contempladas pela legislação que ainda permitem uma prescrição manual, tais como:

- Falência do sistema informático;
- Inadaptação do prescritor (necessita de ser comprovado pela respetiva Ordem Profissional);
- Prescrição ao domicílio;
- Situações até um máximo de 40 receitas/mês [12].

Em qualquer uma das situações acima descritas é obrigatório, para cada medicamento prescrito, a indicação da denominação comum internacional (DCI) da substância, forma farmacêutica, dosagem, quantidade, apresentação e posologia.

Nos últimos tempos, têm sido feitos diversos esforços no sentido de alterar a forma de prescrever, tentando que esta se torne completamente desmaterializada, ou seja, sem papel. Infelizmente, a aplicação prática desta ideia ainda não é totalmente funcional, pelo que existem atualmente duas formas de prescrição eletrónica: a materializada (quando existe uma receita em papel) e a desmaterializada (a prescrição é acessível por via eletrónica).

Relativamente a prescrição eletrónica materializada, a receita (Anexo 2.1) pode apresentar uma validade de 30 dias ou 6 meses, a partir da data de prescrição. O primeiro caso destina-se à prescrição de medicamentos para tratamentos de curta duração, enquanto o segundo caso é característico de tratamentos crónicos, em que as receitas são compostas por três vias idênticas [1,6,12,13].

No caso da prescrição eletrónica desmaterializada (Anexo 2.2), esta passou a ser obrigatória para todas as instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) a partir do dia 01 de abril de 2016. Os doentes, no momento da prescrição, têm duas opções ao seu dispor:

- Via telefónica, na qual recebem uma mensagem onde consta o nº da receita, o código de acesso e o código do direito de opção;
- Via guia de tratamento, onde além de constar todos os códigos necessários, é apresentado também os medicamentos, posologia e quantidade de embalagens [14,15].

O prazo de validade deste tipo de prescrição é similar ao das receitas médicas em papel.

A prescrição de medicamentos deve ser obrigatoriamente feita através da DCI da substância ativa, exceto nos seguintes casos previstos pela legislação:

- Medicamento sem genérico no mercado;
- Justificação técnica por parte do prescriptor com referencia à exceção:
 - Alínea a) - Medicamentos de margem terapêutica estreita;
 - Alínea b) - Desenvolvimento de reação adversa prévia;
 - Alínea c) - Continuidade de tratamento superior a 28 dias [12,13].

No momento da validação da prescrição, o farmacêutico deve ter em atenção a existência de determinados elementos que a receita necessita para ser válida, nomeadamente:

- Número da receita;
- Identificação do médico prescriptor;
- Local da prescrição ou código informativo;
- Identificação do utente: nome e número de utente do SNS; número de beneficiário da entidade financeira responsável e regime especial de comparticipação (representado pelas letras “R” e “O”, sendo que o primeiro se refere aos pensionistas e o segundo se refere aos utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação, devendo neste caso ser feita referência ao respetivo diploma legal), quando aplicável;
- Identificação do medicamento: DCI; dosagem; forma farmacêutica; tamanho e número de embalagens (sendo que, na prescrição médica em papel, só podem ser prescritos quatro medicamentos distintos num máximo de quatro embalagens por receita e duas por medicamento/produto); e Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM);
- Data da prescrição;
- Assinatura do médico prescriptor [12,13].

No caso de se tratar de uma receita manual (Anexo 2.3), o farmacêutico, além do procedimento já descrito, ainda deve verificar adicionalmente o seguinte:

- Vinheta do médico prescriptor;
- Vinheta do local de prescrição (se o doente for abrangido por um regime especial, a vinheta deverá ser verde);
- Motivo da prescrição manual.

As receitas desmaterializadas têm como vantagem o facto de a verificação ser eletrónica, o que vem diminuir a ocorrência de erros que poderiam advir de uma falha durante o processo de validação.

Devido à obrigatoriedade da prescrição por DCI, as farmácias são obrigadas a dispor de três medicamentos de cada grupo homogéneo dos cinco com menor valor de PVP. No ato da dispensa, o farmacêutico deve optar pelo medicamento mais barato, exceto quando o utente não o pretender [13].

Após validação da prescrição médica, e conseqüente recolha dos medicamentos selecionados, o farmacêutico deve proceder a leitura ótica dos códigos (verificando as condições do medicamento, o preço e a data de validade). Enquanto realiza este processo, o farmacêutico deve facultar ao utente toda a informação que ache relevante relativamente aos medicamentos, de forma a garantir um correto e seguro uso dos mesmos. Após verificação final dos medicamentos dispensados, procede-se à impressão do verso da receita onde deve constar todos os elementos requeridos pela Portaria n.º 24/2014 de 31 de janeiro. Depois de dada ao utente para analisar e assinar, a receita é recolhida, carimbada, datada e assinada, para posteriormente ser enviada à entidade participadora. Para finalizar, é impressa e entregue ao utente, a fatura com o seu nome e n.º de contribuinte [1,13].

Relativamente às receitas totalmente desmaterializadas, a etapa de impressão no verso da receita não se verifica. Neste caso, a cedência do código de direito de opção por parte do doente substitui a assinatura como comprovativo da sua vontade.

6.4.2. Medicamentos sujeitos a legislação especial

Existe um conjunto de substâncias que, devido às suas características, se encontram dependentes de uma receita médica especial (inscrição “RE” existente no canto superior direito). As condições que definem esse conjunto estão descritas no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, e são as seguintes:

- Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicodependência ou ser utilizados para fins ilegais;
- Contenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior [6].

Os MEP, sendo substâncias que têm ação direta no Sistema Nervoso Central, estão sujeitos a este tipo de prescrição. Todas as substâncias definidas nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, e do n.º 1 do artigo 86.º do Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro estão incluídas nesse grupo [7,16].

A dispensa destes medicamentos apresenta algumas diferenças relativamente às outras receitas, uma vez que o sistema informático requer alguma informação adicional:

- Nome do Médico prescriptor e número da ordem do mesmo;
- N.º da receita médica;
- Identificação do doente a quem se destina o medicamento e sua morada;

- Identificação do adquirente, nº de bilhete de identidade/cartão de cidadão (e data de validade do mesmo), idade e morada [13,15].

Finalizado o atendimento, são impressos dois documentos (gerados automaticamente pelo sistema informático) relativos à venda do psicotrópico ou estupefaciente que deverão ser anexados a uma fotocópia da receita. Esse documento é depois arquivado na farmácia por um período mínimo de três anos. Mensalmente deve ser enviado para o INFARMED, até dia 8 do mês seguinte, uma listagem gerada pelo sistema informático onde constam todas as receitas dispensadas e os dados do adquirente [13,15].

6.4.3. Dispensa de Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os MNSRM, tal como o nome indica, e não preenchendo qualquer uma das condições dos tópicos anteriormente referidos, não necessitam de receita médica, e como tal não são alvo de comparticipação, exceto nos casos definidos na lei [6]. Apesar de não sujeitos a receita, este tipo de medicamentos resulta muitas vezes de aconselhamento médico ou farmacêutico, e não invalida, de forma alguma, que seja feita o devido aconselhamento do utente, de forma a garantir um uso seguro do medicamento.

Este tipo de produtos, não está, contudo, restrito à farmácia, podendo ser adquiridos nos intitulados Espaços de Saúde. De qualquer forma, mesmos nesses locais, a dispensa deve ser feita por profissionais de saúde, nomeadamente farmacêuticos ou técnicos de farmácia.

Atualmente existe também um conjunto de medicamentos, denominados medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-DEF) (Anexo 2.4), que devido às suas características só podem ser dispensados na farmácia. Este grupo de medicamentos é regulado pela Deliberação nº 24/CD/2014 de 26 de fevereiro, tendo a lista que os define sofrido várias atualizações através de outras Deliberações mais recentes [17,18,19].

Durante o meu estágio, no período que estive ao balcão, que foram cerca de dois meses, tive a oportunidade de realizar dispensas com e sem receita, e ainda tive duas semanas de experiência após a implementação obrigatória da receita sem papel.

As receitas manuais já não se veem muito hoje em dia, contudo ainda tive a oportunidade de dispensar algumas. Uma das grandes dificuldades com que me deparei foi, muitas das vezes, no entender do que vinha prescrito, tendo sempre recorrido à ajuda dos meus colegas, nem que fosse para garantir que tinha percebido corretamente o que estava escrito. Quanto às receitas eletrónicas com papel, com as quais lidei mais, o processo é mais fácil e simplificado, não tendo de, neste caso, ser necessário escolher manualmente o organismo participativo, por exemplo. Contudo, a zona da Covilhã tem um grande número de

utentes pertencentes aos lanifícios, cujo ato de dispensa tem uma metodologia diferente, que inicialmente me custou a habituar. Sempre que se tratava de MEP, realizava todo o processo com bastante atenção e cuidado, de forma a não errar. Por fim, ainda lidei com as novas receitas sem papel, que, no meu entender, trazem bastantes vantagens. Uma vez que toda a validação da receita é realizada informaticamente, permite ao farmacêutico focar-se mais nos medicamentos prescritos e no diálogo com o utente.

Este período ao balcão também me permitiu verificar algumas situações menos positivas:

- Muitos utentes só reconhecem os medicamentos pela caixa, o que por vezes se torna complicado, devido ao grande número de genéricos existentes (exemplo dos inibidores da bomba de protões). De forma a contrariar esta situação, na Farmácia Sant'Ana pedíamos ao utente para da próxima vez trazer consigo uma parte da embalagem. Também me deparei com muitas situações em que o utente só sabia a cor do comprimido, o que dificultava muito o atendimento;
- Existe, infelizmente, um consumo excessivo de benzodiazepinas, pelo menos nesta região. Ao dia de hoje, ainda me questiono se era mais problemático a facilidade com que as pessoas arranjam receita para essa classe de medicamentos ou se era o facto de recorrerem à farmácia sem qualquer tipo de receita para tentar obtê-los;
- Deparei-me também com um número elevado de utentes, que por dificuldades económicas, optava por só levar alguma da medicação.

6.5. Via Verde do Medicamento

Este projeto surgiu com o objetivo de assegurar que certos medicamentos (Anexo 2.5), que requerem uma notificação prévia obrigatória de exportação ou distribuição intracomunitária ao INFARMED, se encontrem mais facilmente acessíveis pelas as farmácias. A opção de encomenda segundo esta via só aparece, para os medicamentos integrantes da lista definida pelo INFARMED, mediante apresentação de uma receita médica válida. O stock de cada medicamento, destinado a este projeto, é definido pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM)

Apesar de o projeto, resultado de uma associação entre o INFARMED e associações ligadas ao medicamento (ANF, APIFARMA, GROQUIFAR e AFP), já se encontrar em fase de teste, o “lançamento” a nível nacional só ocorreu durante o meu período de estágio, mas especificamente, no dia 15 de fevereiro de 2016. Apesar de nunca ter tido a necessidade de o usar, acredito que seja uma mais valia para as farmácias [20].

6.6. Automedicação e Indicação Terapêutica

A automedicação pode ser explicada como o uso de MNSRM por opção do utente, podendo, ou não, ser acompanhada de orientação por parte de um farmacêutico. O elevado nível de publicidade, associado à grande facilidade de acesso a este tipo de medicação, torna esta prática bastante apelativa para à população [1].

Apesar de se tratarem de MNSRM, esta prática não é totalmente segura, apresentando diversos problemas. Muitas das vezes, os utentes, acabam por utilizar a medicação que já têm em casa para tratar situações, que no seu prisma, são similares a outras já ocorridas. Contudo, muitas das vezes, o medicamento utilizado pode piorar a situação em vez de melhorar. É por isto que o papel farmacêutico é de extrema importância.

Durante o ato de dispensa, o farmacêutico deve procurar perceber a situação (Anexo 2.6), nomeadamente os sintomas e a sua duração, como surgiram, outra medicação que possa estar a tomar e patologias concomitantes. Com este conhecimento, o farmacêutico consegue criar um quadro da situação e desta forma aconselhar melhor o utente. É importante também, que quando a situação o necessite, seja feito um encaminhamento para o hospital. Existem outros casos, onde além do já descrito, o farmacêutico deve apresentar um maior rigor e preocupação, especificamente quando o utente pertencer a um grupo especial, tal como: grávidas (ou que se encontrem a amamentar), crianças, latentes, idosos ou doentes com patologias crónicas [1].

De forma a controlar esta prática, estão definidas, no anexo do Despacho nº17690/2007, de 23 de julho, uma lista de situações passíveis de automedicação [21].

É de ressaltar a importância do farmacêutico, que ao fomentar uma uso racional, obriga os utentes a adquirirem um papel de autorresponsabilização quanto aos medicamentos.

Durante o meu estágio foram inúmeras as ocasiões de automedicação que surgiram. Apesar de ser uma das tarefas mais importante enquanto farmacêutico, a verdade, é que enquanto estagiário, foi aquela que mais dificuldades apresentou, não só pela grande responsabilidade que requer, mas especialmente pelo desconhecimento que se tem inicialmente dos produtos existentes no mercado. Apesar das dificuldades, sempre pude contar com o apoio de toda a equipa da Farmácia Sant'Ana, que me ajudaram a compreender o método de ação mais correto em maior parte das situações. Isso fez que com no futuro a minha atitude fosse, perante essas situações, de maior autonomia e confiança. Apesar de tudo, nunca hesitei em perguntar sempre que uma dúvida me surgia.

Como consequência da altura em que iniciei o meu estágio, maior parte das situações que surgiam envolviam febre, constipações, dor de garganta, rouquidão e tosse. Posteriormente,

começaram a surgir, também relacionado com a época, as alergias. Além das já referidas, ainda lidei também com problemas de azia, obstipação/diarreia, dores musculares, dificuldade em dormir e medicamentos para o enjoo.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Uma farmácia não é só medicamentos, tendo um grande número de outros produtos de saúde à disposição do utente, dos quais o farmacêutico deve possuir um vasto conhecimento, de forma a prestar um bom aconselhamento e esclarecer todas as dúvidas que possam surgir.

7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Segundo o Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, que regula este tipo de produtos, e posterior alteração pelo Decreto-Lei nº 113/2010 de 21 de outubro, um produto cosmético é definido como “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [22].

Devido à maior facilidade de se deslocarem a uma farmácia, os utentes procuram estes produtos sem qualquer tipo de aconselhamento médico, tendo o farmacêutico a tarefa de analisar a situação e perceber qual o produto mais indicado para cada utente.

Apesar de não serem medicamentos, este tipo de produtos está regulado pelo INFARMED, e numa situação em que possam ser considerados um perigo para a saúde pública, a sua venda pode ser suspensa pela entidade reguladora [22].

Na farmácia Sant’Ana, mais especificamente na área de atendimento, podem ser encontrados, em diferentes estantes, produtos de dermocosmética, higiene capilar, higiene íntima e puericultura. Apesar de todas as categorias apresentarem uma grande diversidade de produtos, a mais dominante é a de dermocosmética, onde estão disponíveis diversas marcas, tais como: Mustella®, Eucerin®, La Roche-Posay®, Ducray®, Piz Buin®, Avène®, Vichy®, A-Derma®, Roger Gallet® e Uriage®. A disponibilidade de alguns destes produtos está por vezes sujeita a alguns fatores, como por exemplo, a sazonalidade (caso dos protetores solares) e campanhas comerciais (que intensifica a procura por parte dos utentes).

A existência de uma diversidade tão grande de produtos requer um farmacêutico informado, razão pela qual todos os elementos da Farmácia Sant’Ana têm os conhecimentos necessários para realizar um correto aconselhamento.

Mesmo nunca tendo tido a oportunidade de, durante o estágio, dispensar um produto deste tipo, consegui, através da observação dos meus colegas, perceber o quão exigente esta área é, e a importância de realmente se estar atualizado e informado relativamente a todos os produtos.

7.2. Produtos para alimentação especial e dietética

Alimentação especial, de acordo com o Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, é definida como “os géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação e que correspondem a esse objetivo” [23].

Alimentação dietética, por outro lado, é definida, pelo Decreto-Lei nº 216/2008 de 11 de novembro, como “uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando -se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos” [24].

O objetivo destes produtos é satisfazer as necessidades nutricionais das seguintes categorias de pessoas:

- Pessoas cujo processo de assimilação ou metabolismo se encontrem perturbados;
- Pessoas com condições fisiológicas especiais que podem ter benefícios através da ingestão controlada de certas substâncias presentes nos alimentos;
- Lactantes ou crianças de pouca idade, em bom estado de saúde [23].

É possível incluir nesta categoria os leites infantis, que, através de diversas gamas, procuram satisfazer as necessidades dos bebés. Na Farmácia Sant’Ana é possível encontrar alguns produtos desta gama, tais como:

- Leite para latentes, que proporciona, desde o nascimento, uma nutrição completa para o bebé;
- Leite de transição, que constitui, a partir dos 6 meses, um complemento lácteo da alimentação do bebé;
- Fórmulas especiais, destinadas a situações específicas como prematuridade, intolerâncias alimentares e determinadas alergias.

Existem ainda outras gamas de leite, destinadas a corrigir certas funções, que se encontram respetivamente identificados na embalagem de acordo com o seu fim: “AD” de antidiarreicos; “AR” de anti regurgitantes, “AO” de anti obstipante; e “HA” de hipoalergénico.

Relativamente às farinhas infantis, elemento importante na fase de transição, podem dividir-se entre lácteas ou não-lácteas, sendo as primeiras destinadas a preparação com água e as segundas a preparação com leite.

7.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Os produtos fitoterapêuticos, ou preparações à base de plantas com efeitos terapêuticos, têm como finalidade tratar, ou auxiliar o tratamento, de alguns problemas de saúde com:

- Redução da pressão arterial;
- Controlo da ansiedade;
- Memória e concentração;
- Emagrecimento;
- Perturbações gastrointestinais;
- Problemas urinários [6].

Na Farmácia Sant’Ana é possível encontrar alguns destes produtos, nomeadamente, Herbis®, Bekunis®, Arkocápsulas® e Bioarga®, os quais dispensei algumas vezes.

Os suplementos alimentares, por sua vez, são produtos com o objetivo de complementar, e não substituir, uma alimentação equilibrada. Podem ser encontrados sob diversas formas farmacêuticas, como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, saquetas de pó, frascos contagotas ou ampolas. A sua regulamentação esta a cargo da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), e no ato de dispensa, o farmacêutico deve ter especial cuidado devido à possibilidade de interações com medicamentos ou problemas de saúde, devendo promover um uso racional deste tipo de produtos [25,26].

Na Farmácia Sant’Ana existiam também diversos tipos de suplementos alimentares, como Absorvit® e Advancis®. Muitas vezes, a procura deste tipo de produtos partia de uma recomendação de alguém que já tinha utilizado.

7.4. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)

Os medicamentos de uso veterinário, de acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho, são definidos como “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um

diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [27].

Estes medicamentos, à semelhança dos suplementos alimentares, são regulados pela DGAV, sendo esta responsável por definir políticas para todo o circuito do medicamento, como o fabrico, distribuição, comercialização, rotulagem, farmacovigilância, AIM, publicidade e importação e exportação.

No meu período de estágio, dispensei alguns MUV, sendo os mais procurados as pílulas anticoncepcionais para os animais de companhia e os desparasitantes externos e internos. Neste tipo de medicamentos é importante fornecer todas as indicações necessárias, tendo sempre em conta o animal em causa.

7.5. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos, de acordo com o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, podem ser classificados como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico
- Controlo da concepção” [28].

Estes dispositivos podem ser divididos, tendo em conta o tempo de contato com o corpo humano, os potenciais riscos da sua utilização, o grau de invasibilidade e a anatomia afetada pela sua utilização, em quatro classes:

- Dispositivos médicos de Classe I: baixo risco;
- Dispositivos médicos de Classe IIa: baixo médio risco;
- Dispositivos médicos de Classe IIb: alto médio risco;
- Dispositivos médicos de Classe III: alto risco.

É possível consultar, no site do INFARMED, uma lista de dispositivos médicos que podem existir na farmácia comunitária [29].

Na Farmácia Sant'Ana é possível encontrar uma grande diversidade de dispositivos médicos, sendo que os que dispensei com maior frequência foram: pulsos, joelheiras e meias elásticas; testes de gravidez; preservativos; meias de compressão; tiras para determinação da glicémia; lancetas; termómetros; e material de penso.

8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia

No sentido de melhorar e promover a saúde da população, as farmácias dispõem, cada vez mais, de serviços que pretendem fornecer melhores cuidados de saúde aos utentes. A Farmácia Sant'Ana, não sendo exceção, oferece diversos serviços como consultas de nutrição, medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos (pressão arterial, glicémia, triglicéridos, colesterol total, peso, altura e IMC) e administração de injetáveis e vacinas.

De forma a assegurar a privacidade dos utentes, a maioria destes serviços são realizados no GAP, com exceção da medição dos parâmetros antropométricos e da pressão arterial, que são realizados autonomamente pelo utente na balança eletrónica existente na farmácia.

Existe uma grande procura destes serviços por parte da população, o que traduz a importância da sua existência nas farmácias.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar várias vezes a medição destes parâmetros, especialmente devido ao rastreio que se realizou na Farmácia Sant'Ana no âmbito da prevenção cardiovascular, no qual fui convidado a participar.

8.1. Glicémia

A Diabetes *Mellitus* é uma doença metabólica que requer um controlo estrito dos níveis de glucose no sangue. Assim, a medição da glicemia capilar é o método mais comumente usado para controlar os níveis de um doente diabético, permitindo também uma deteção de possíveis casos da doença.

O teste, sempre que possível, deve ser efetuado em jejum, contudo, quando isso não acontece, convém que o utente refira há quanto tempo foi a sua última refeição. Tal como já referido, o teste é efetuado no GAP, onde após desinfeção do dedo do utente com álcool a 70° (e evaporação total do mesmo, de forma a não afetar a medição) se procede à picada lateral do respetivo dedo. A amostra sanguínea é então recolhida para a tira de teste colocada previamente no dispositivo que fornece o resultado rapidamente. O valor obtido, após análise do farmacêutico, é registado no cartão de registo do doente. Posteriormente, o farmacêutico deve disponibilizar-se para responder a alguma questão que o doente possa ter e, no caso de o valor ser superior ao que seria de esperar, deve analisar a situação de modo a

perceber a razão de tal valor (interferência do álcool ou medicação que pode aumentar os níveis de glicose no sangue).

O diagnóstico de Diabetes *Mellitus* pode ser feito segundo os seguintes parâmetros:

- Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL; ou
- Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dL; ou
- Glicemia ≥ 200 mg/dL às 2h, na prova de tolerância à glucose oral com 75g de glucose; ou
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Convém ressaltar que um valor de glicemia aumentado não é suficiente para fazer o diagnóstico, podendo o farmacêutico, no entanto, fornecer algumas medidas não farmacológicas para ajudar a melhorar essa situação [30].

8.2. Pressão arterial (PA)

Na Farmácia Sant'Ana, apesar de ser realizado na balança eletrônica, este é um dos serviços mais utilizado pelos utentes. A medição regular da pressão arterial é fundamental para a deteção da hipertensão arterial (HTA), que trata de uma patologia silenciosa e que é um dos maiores fatores de risco para doenças cardiovasculares [31].

Quando questionado, o farmacêutico deve dar algumas recomendações para tornar a medição mais correta, tais como:

- Repousar cerca de 5 minutos antes da medição;
- Questionar sobre a ingestão de cafeína, exercício físico ou tabaco nos 30 minutos antecedentes;
- Questionar sobre possível medicação que aumente os valores da PA;
- Manter-se em silêncio e calmo durante a medição [32].

Se o utente apresentar alguma dúvida relativamente ao resultado, o farmacêutico deve saber interpretar e esclarecê-lo, indicando, quando necessário, algumas medidas não farmacológicas para ajudar a controlar os valores.

Tabela 2 - Classificação dos valores de PA [33].

Classificação	Pressão Arterial Sistólica	Pressão Arterial Diastólica
	(mmHg)	(mmHg)
Ótima	< 120	< 80
Normal	120 – 129	80 – 84
Normal Alta	130 – 139	85 – 89
HTA Grau I	140 – 159	90 – 99
HTA Grau II	160 – 179	100 – 109
HTA Grau III	≥ 180	≥ 110
Hipertensão Sistólica Isolada	≥ 140	<90

8.3. Colesterol Total e Triglicéridos

Um outro fator de risco para doenças cardiovasculares são os valores elevados de colesterol e triglicéridos, sendo também recomendado, à semelhança da PA, o seu controlo regular.

Na Farmácia Sant’Ana, a medição destes parâmetros é realizada com recurso ao aparelho Reflotron Plus, no qual é colocado uma tira (específica para cada parâmetro) com sangue capilar, obtido de forma similar ao processo descrito para a glicémia. Também aqui é importante a determinação destes valores em jejum de 12 horas [34].

Os valores de referência para estes parâmetros são:

- Triglicéridos - ≤ 150 mg/dL
- Colesterol total - ≤ 190 mg/dL

Sempre que um utente apresentar, em duas medições consecutivas, um valor de colesterol total superior a 300 mg/dL, deverá ser encaminhado para observação médica.

9. Preparação de medicamentos - Farmacotecnia

Ao longo dos anos, com o grande desenvolvimento que a Indústria Farmacêutica tem sofrido, a preparação de medicamentos manipulados nas farmácias tem vindo a desaparecer. A diminuição desta prática não significa que tenha perdido a sua importância, uma vez que continua a ser parte integrante da formação de um farmacêutico, permitindo, através da adaptação a características específicas do utente, preencher falhas não colmatadas pelos medicamentos existentes no mercado.

Um medicamento manipulado, de acordo com Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril e a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [35,36].

Para a sua preparação é necessário que a farmácia disponha de um laboratório com as condições adequadas (temperatura, humidade, iluminação e ventilação) e com o equipamento obrigatório definido pela Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro, que consiste no seguinte:

- Alcoómetro;
- Almofariz de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrizes de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FP VII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100 °C);
- Vidros de relógio [37].

Para além do referido, é obrigatório também a existência de um exemplar da Farmacopeia Portuguesa e do Formulário Galénico Português, devendo a preparação destes medicamentos respeitar sempre as boas práticas descritas na Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho [36].

Relativamente às matérias-primas, estas devem ser adquiridas, sempre que possível, a fornecedores autorizados pelo INFARMED e no ato de entrega devem fazer-se acompanhar sempre de um boletim de análise, que comprava a sua conformidade com a monografia. O seu armazenamento deve ser em local com parâmetros de humidade e temperatura controlados e protegido da exposição solar [36]. Qualquer uso de uma matéria-prima deve ser registado na ficha de movimentos respetiva existente na farmácia.

O processo de preparação de manipulados tem início na análise da prescrição médica, que contém a informação do medicamento a preparar, bem como do método de preparação. De seguida, com recurso à Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados, procede-se ao

registo de toda a informação sobre matérias-primas, equipamentos utilizados, técnica de preparação, ensaios de verificação, materiais de acondicionamento e informação constante no rótulo. Toda a Ficha de Preparação deve ser rubricada pelo operador e supervisor, e posteriormente deve ser validada pelo Diretor-Técnico [36].

Após preparação e respetivo acondicionamento do manipulado, realiza-se o preenchimento do rótulo, onde deve constar toda a seguinte informação:

- Fórmula do medicamento manipulado;
- Nome do prescritor;
- Nome do utente;
- N.º do lote atribuído;
- Prazo de validade;
- Condições de conservação;
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do Diretor-Técnico;
- Informações especiais de utilização [36].

Finalmente, todo este processo termina com o cálculo do PVP do manipulado, o qual, de acordo com a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, deve ser feito com recurso à seguinte fórmula:

$$\text{PVP} = (\text{valor das matérias-primas} + \text{valor do material de acondicionamento} + \text{valor dos honorários da manipulação}) \times 1,3, \text{ acrescido o valor do IVA à taxa em vigor}$$

A mesma portaria define ainda os valores que devem ser utilizados no cálculo do valor das matérias-primas, do material de acondicionamento e dos honorários. No que diz respeito ao cálculo dos honorários de manipulação, o valor do fator, definido por F, é alvo de atualização anual [38].

Felizmente, na Farmácia Sant'Ana, a preparação de medicamentos manipulados ainda é bastante frequente, o que me permitiu, durante o estágio, preparar bastantes manipulados. O xarope de Captopril, destinado a um utente pediátrico, foi o que preparei mais frequentemente, uma vez que era necessário ser preparado todas as semanas. Para além deste, preparei também papeis farmacêuticos de Nexium®, algumas soluções alcoólicas de ácido bórico à saturação e algumas pomadas. Excluindo os manipulados, ainda tive a oportunidade de reconstituir algumas preparações extemporâneas.

10. Contabilidade e Gestão

10.1. Conferência e Faturação do receituário

Nos dias de hoje, a subsistência de uma farmácia passa pela correta gestão financeira da mesma. Tendo em conta que a maioria dos medicamentos dispensados numa farmácia são comparticipados, ou seja, uma parte é paga pelo utente e outra pelo organismo participativo, torna-se fundamental a conferência e o envio mensal do receituário, para que a farmácia receba o valor da comparticipação dos medicamentos.

O processamento do receituário tem início na conferência do mesmo, onde se compara a receita com as informações impressas pelo Sifarma 2000 no verso da mesma. Na Farmácia Sant'Ana existe um sistema de verificação tripla que visa reduzir ao máximo a existência de erros. Numa primeira etapa, existe uma conferência diária, de forma cruzada, ou seja, a pessoa que dispensou não deve ser a que confere, e o operador deve, no final, carimbar e datar as receitas. De seguida, existe uma segunda conferência, sempre realizada por um farmacêutico, que no final deve rubricar as receitas. Após esta etapa, procede-se à separação das mesmas por organismos e ordem numérica do lote, sendo que cada um é composto no máximo por trinta receitas. Segue-se por fim a terceira conferência, realizada por uma Técnica Auxiliar de Farmácia ou pela Diretora-Técnica, onde se procede, com recurso ao Sifarma 2000, à impressão dos respetivos verbetes de identificação. Estes devem posteriormente ser carimbados e anexados ao respetivo lote, e devem conter a seguinte informação:

- Nome e código da farmácia;
- Mês e ano da faturação;
- Tipo e número sequencial do lote;
- Importância total do lote correspondente ao PVP;
- Importância total do lote paga pelos utentes;
- Importância total do lote a pagar pelo Estado;
- Discriminação da seguinte informação por receita:
 - Número sequencial da receita no lote;
 - Importância total da receita correspondente ao PVP;
 - Importância total da receita paga pelo Utente;
 - Importância total da receita a pagar pelo Estado [39].

Todos estes documentos (receitas, verbetes, relação resumo de lotes e fatura), cuja entidade seja o SNS, devem ser enviados, até ao dia 10 do mês seguinte, para a Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF). No mês seguinte, após análise das receitas, o valor das comparticipações é devolvido à farmácia. No caso ter sido

detetado algum erro, este é comunicado à farmácia, que podendo corrigi-lo, deverá incluí-lo no receituário do mês seguinte. Se não for possível resolver o problema, a comparticipação não é paga, o que traduz em prejuízo [39].

No que diz respeito às outras entidades, os documentos deverão ser enviados para a ANF, que faz a ligação entre a farmácia e as respetivas entidades.

Relativamente às novas receitas desmaterializadas, o Sifarma 2000 gera um único lote, sem restrição de nº de receitas, cuja comunicação à ACSS-CCF é feita diretamente através do software informático.

No meu estágio tive a oportunidade de participar em todos os passos da conferência, tendo inclusive ajudado no fecho do mês de março. Isto ajudou-me a perceber a importância de todo este processo para a saúde económica de uma farmácia, devido aos elevados valores de comparticipações que estão em causa.

11. Conclusões

A realização deste estágio permitiu-me ganhar uma visão mais realista do que realmente se passa no backstage da farmácia. Existe um grande e importante trabalho, que é feito diariamente, que permite que a farmácia continue a prestar um serviço de excelência à população.

Permitiu-me também perceber melhor a realidade do que nos rodeia e a importância que a farmácia tem para os utentes, uma vez que é, muitas das vezes, o primeiro sítio onde estes procuram ajuda para os seus problemas. Isto só comprova que é fundamental desenvolver-se cada vez mais o conceito de multidisciplinidade dentro das equipas e que as farmácias são muito mais do que meros postos de venda de medicamentos.

Ao nível da formação, consegui desenvolver e integrar todos os conhecimentos teóricos e práticos que adquiri ao longo dos cinco anos deste percurso académico, contudo, só numa farmácia temos consciência da quantidade de informação que ainda desconhecemos, o que vem reforçar a necessidade de uma formação contínua para qualquer profissional de saúde, especialmente o farmacêutico.

Quero por fim agradecer a toda a equipa da Farmácia Sant'Ana, que me acolheu de forma fantástica e me ajudou a ultrapassar todos os obstáculos que foram surgindo ao longo desta etapa. Mais do que os conhecimentos que me transmitiram de forma a ser melhor profissional no futuro, fica a certeza de que terei sempre neles um porto de ajuda para qualquer problema.

12. Bibliografia

- [1] Conselho Nacional de Qualidade. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*. Ordem dos Farmacêuticos. Revisão n.º 3 de 2009
- [2] Ordem dos farmacêuticos [página web]: Farmácia Comunitária. [acesso a 04 de junho de 2016]
Disponível em:
www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebStd_1/defaultCategoryViewOne.asp?categoryId=1909
- [3] Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República, 1ª série. N.º 177 de 12 de setembro [Define o horário de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turno, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno para a dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior]
- [4] Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República, 1ª série. N.º 168 de 31 de agosto [No uso da autorização legislativa concedida pela Lei n.º 20/2007 de 12 de junho, estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina]
- [5] Deliberação n.º 1502/2014 de 03 de julho. Diário da República, 2º série. N.º 145 de 30 de julho [Regulamenta as áreas mínimas das farmácias]
- [6] Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República, 1ª série. N.º 167 de 30 de agosto [Estatuto do Medicamento]
- [7] Decreto-Lei n.º 15/93 de 21 de dezembro. Diário da República, 1ª Série. N.º 18 de 22 de janeiro [Revê a legislação do combate à droga, definindo o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas]
- [8] Ordem dos Farmacêuticos [página web]: Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [acesso a 04 de junho de 2016]
Disponível em:
www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDployer_pt/docs/Doc10740.pdf
- [9] INFARMED [página web]: Farmacovigilância. [acesso a 05 de junho de 2016]
Disponível em:
www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA
- [10] VALORMED [página web]. Portugal; 2016 [acesso a 05 de junho de 2016]

Disponível em: www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/5

[11] World Health Organization [página web]: The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of Medicinal Products [acesso a 05 de junho de 2016]

Disponível em: apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4893e/

[12] Portaria n.º 137-A/2012 de 11 de maio. Diário da República, 1º Série. N.º 92 de 11 de maio [Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes]

[13] *Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde*, versão 4.0 de 29 de outubro de 2015. INFARMED, ACSS, Ministério da Saúde

[14] Nova receita eletrónica [página web]: O que é? [acesso a 06 de junho de 2016]

Disponível em: www.receitaeletronica.pt/#/o-que-e

[15] Despacho n.º 2935-B/2016 de 24 de fevereiro. Diário da República, 1º suplemento, 2ª série. N.º 39 de 25 de fevereiro. [Estabelece disposições com vista a impulsionar a generalização da receita eletrónica desmaterializada (Receita sem Papel), no Serviço Nacional de Saúde, criando metas concretas para a sua efetivação]

[16] Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 22 de setembro. Diário da República, 1º Série B. N.º 236 de 12 de outubro [Estabelece as regras relativas ao controlo do mercado lícito de estupefacientes, substâncias psicotrópicas, precursores e outros produtos químicos suscetíveis de utilização no fabrico de droga, compreendidos nas tabelas I a VI anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (revê a legislação do combate à droga e define o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas)]

[17] Deliberação n.º 24/CD/2014 de 26 de fevereiro. Aprova o regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia. INFARMED, Conselho Diretivo

[18] Deliberação n.º 1/CD/2015 de 08 de janeiro. Atualiza o anexo do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia. INFARMED, Conselho Diretivo

[19] Deliberação n.º 25/CD/2015 de 18 de fevereiro. Atualiza o anexo do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia. INFARMED, Conselho Diretivo

[20] Circular Informativa n.º 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro de 2015. Projeto Via Verde do Medicamento. INFARMED, Conselho Diretivo

[21] Despacho n.º 17690/2007 de 23 de julho. Diário da República, 2ª série. N.º 154 de 10 de agosto [Lista das situações passíveis de automedicação]

[22] Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro. Diário da República, 1ª série. N.º 185 de 24 de setembro [Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Diretivas n.os 2077/53/CE, da Comissão de 29 de agosto, 2007/54/CE, da Comissão de 29 de agosto, 2007/67/CE, da Comissão de 22 de novembro, 2008/14/CE, da Comissão de 15 de fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão de 23 de abril, que alteram a Diretiva n.º 76/768/CE, da Comissão, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico]

[23] Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 118 de 21 de junho [Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial, transpondo a Diretiva n.º 2009/39/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 06 de maio]

[24] Decreto-Lei n.º 216/2008 de 11 de novembro. Diário da República, 1ª série. N.º 219 de 11 de novembro [Transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 1999/21/CE, da Comissão de 25 de março, relativa aos alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos, alterada pela Diretiva n.º 2006/141/CE, da Comissão de 22 de dezembro, estabelece o respetivo regime jurídico e revoga o Decreto-Lei n.º 212/2000 de 02 de setembro]

[25] Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de julho. Diário da República, 1ª série. N.º 147 de 28 de junho. [Transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares]

[26] Decreto-Lei n.º 118/2015 de 23 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 120 de 23 de junho [Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho que transpõe a Diretiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares]

[27] Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República, 1ª série. N.º 209 de 28 de outubro [Transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2009/9/CE, da Comissão, de 10 de fevereiro, que altera a Diretiva n.º 2001/82/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 06 de novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos

medicamentos veterinários, e procede à primeira alteração ao Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho]

[28] Decreto-Lei n.º 145//2009 de 17 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 115 de 17 de junho [estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro]

[29] INFARMED [página web]: Dispositivos médicos na farmácia [acesso a 8 de junho de 2016]

Disponível em:

www.infarmed.pt/portal/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS/AQUISICAO_E_UTILIZACAO_DISPOSITIVOS_MEDICOS_FARMACIA

[30] Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 002/2011 de 14/janeiro/2011 (Diabetes e Classificação da Diabetes *Mellitus*)

[31] Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 026/2011 de 29/setembro/2011, atualizada a 19/março/2013 (Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial)

[32] *CheckSaude Guia Prático*; 2005, Associação Nacional das Farmácias; Anabela Madeira, Cristina Santos, Maria Rute Santos, Rita Santos; Lisboa

[33] Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 020/2011 de 28/setembro/2011, atualizada a 19/março/2013 (Hipertensão Arterial: definição e classificação)

[34] Norma da Direção-Geral de Saúde n.º 019/2011 de 28/setembro/2011, atualizada a 30/julho/2015 (Abordagem Terapêutica das Dislipidémias no Adulto)

[35] Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril. Diário da República, 1ª série. N.º 95 de 22 de abril. [Regula a prescrição e preparação de medicamentos manipulados]

[36] Portaria n.º 594/2004 de 02 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 129 de 02 de junho. [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar]

[37] Deliberação n.º 1500/2004 de 07 de dezembro. Diário da República, 2ª série. N.º 303 de 29 de dezembro [Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados]

[38] Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho. Diário da República, 1ª série B. N.º 153 de 1 de julho. [Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem]

[39] *Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS*. Administração Central do Sistema de Saúde, IP. Versão 17, de 26 de outubro de 2015

Capítulo III- Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O meu estágio em Farmácia Hospitalar teve lugar nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Sousa Martins, que faz parte da Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. (ULSG), no período de 20 de abril a 13 de junho. A ULSG é constituída por dois hospitais e doze centros de saúde (Guarda, Unidade de Saúde Familiar Ribeirinha, Pinhel, Trancoso, Meda, Celorico da Beira, Seia, Gouveia, Sabugal, Almeida, Manteigas e Fornos de Algodres).

Os SF de um Hospital têm como objetivo principal garantir a terapêuticas dos doentes, internados ou de ambulatório, sempre com a maior segurança e eficácia possíveis. São também uma estrutura que desempenha um papel ativo no abastecimento dos centros de saúde da região, bem como na promoção de ações de investigação e ensino.

No que diz respeito ao medicamento, os SF são responsáveis por áreas relativas ao mesmo, razão pela qual devem existir, num Hospital, as seguintes áreas:

- Seleção e Aquisição;
- Receção e Armazenamento;
- Preparação;
- Controlo;
- Distribuição;
- Informação;
- Farmacovigilância, Farmacocinética e Farmácia Clínica [1].

Durante o meu estágio tive a oportunidade de conhecer e integrar as diferentes áreas que constituem os SF da ULSG, onde consegui perceber a importância do papel do farmacêutico, bem como integrar e aplicar os conhecimentos obtidos ao longo do meu percurso académico.

2. Organização e gestão dos serviços farmacêuticos

A organização dos SF e sua correta gestão são um fator determinante no correto exercício da sua função. Tendo em conta a atual conjuntura do país, é de extrema importância considerar-se alguns fatores, como, por exemplo, a lotação do hospital e o tipo de centro urbano onde se localiza, aquando da sua gestão.

Os SF da ULSG são constituídos pelas seguintes áreas:

- Área de recepção de encomendas;
- Três armazéns;
- Sala de preparação de dose unitária;
- Área de atendimento para Ambulatório;
- Sala dos farmacêuticos;
- Sala de reembalagem;
- Sala de formações;
- Duas salas para preparação de citotóxicos;
- Serviços administrativos;
- Gabinete do Diretor de serviço;
- Arquivos
- Laboratório de preparação de manipulados;
- Secretariado;
- Sala de desinfecção de material;
- Ensaio clínicos;
- Áreas de apoio (vestiário feminino e masculino e refeitório).

No que diz respeito aos recursos humanos, estes são integrados por um farmacêutico diretor de serviço, oito farmacêuticos, seis técnicos de diagnóstico e terapêutica (TDT), três administrativos, três auxiliares e uma secretária.

2.1. Processo de seleção

Tal como referido, a gestão, mais especificamente a financeira, tem um enorme peso na “saúde” dos SF. Desta forma, antes da aquisição de medicamentos, é imperativo um processo de seleção, que garanta um equilíbrio entre o preço e as vantagens dos medicamentos, mas que ao mesmo tempo permita a existência de um arsenal terapêutico eficaz, seguro e atual.

O processo de seleção está ao encargo da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da ULSG, constituída por dois farmacêuticos e seis médicos, que além de, tendo por base o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), fazer essa seleção, deve ainda promover um uso adequado dos medicamentos e acompanhar a necessidade dos mesmos.

2.2. Aquisição

Na ULSG, o processo de aquisição é realizado com recurso a um software de gestão, mais especificamente, o ALERT®. Este programa apresenta um conjunto de dados, como o stock atual, as médias de consumo (anual e mensal) e uma previsão da quantidade requerida para o próximo mês, que depois de analisados pelo farmacêutico responsável, permite determinar a quantidade a adquirir para o mês seguinte. Além disto, o programa cria automaticamente um

ponto de encomenda (PE) para todos os medicamentos ou artigos que se encontrem abaixo de um stock mínimo, o que facilita o trabalho do farmacêutico.

A aquisição destes produtos é também afetada por outros fatores tais como condicionantes por parte do fornecedor, o tipo de artigo (análise ABC), aprovisionamento ou ordens da Administração.

O processo de obtenção dos medicamentos, na ULSG, pode ser um dos seguintes:

- Através do Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde (SPMS);
- Através de concurso público da instituição;
- Diretamente aos laboratórios;
- Através de fornecedores (por exemplo farmácias).

Selecionado o processo e os medicamentos, e respetivas quantidades, a encomendar, é entregue uma lista nos serviços administrativos, que realizam então os pedidos.

Quando se tratam de medicamentos especiais, a sua aquisição deve respeitar toda a legislação que lhe concerne. No que diz respeito a psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas, é obrigatório o preenchimento do anexo X da Portaria nº 981/98 de 8 de junho e a sua entrega conjuntamente com a nota de encomenda [2]. No caso de medicamentos com AUE, o seu uso em Portugal pode ser autorizado sem necessidade de qualquer outro tipo de autorização especial, desde que devidamente justificado [3].

A gestão de gases medicinais também faz parte das responsabilidades dos SF da ULSG.

2.3. Receção

A receção de encomendas é a etapa onde se introduz no sistema informático a informação relativa a todos os medicamentos (quantidade, lote e validade) que chegam aos SF, após uma conferência quantitativa e qualitativa dos mesmos. Deve realizar-se também uma verificação das notas de encomenda com as guias de remessa para garantir que não há falta de nenhum medicamento na encomenda [1].

No SF da ULSG, a receção de encomendas esta ao encargo de um TDT que é responsável por conferir e introduzir as mesmas no sistema informático. A área onde esta tarefa decorre encontra-se diretamente ligada ao exterior e aos armazéns, o que facilita o processo de entrega e conseqüente armazenamento.

2.4. Armazenamento

Os SF da ULSG são constituídos por três armazéns:

- Armazém principal: onde se encontram maior parte dos medicamentos distribuídos por estantes. A sua organização é feita por ordem alfabética da sua denominação comum internacional (DCI). É possível também encontrar três armários, destinados às benzodiazepinas, antídotos e medicamentos com AUE; vários frigoríficos, destinados aos medicamentos com condições de armazenamento de frio, vacinas e hemoderivados; um cofre, para estupefacientes e psicotrópicos; e uma área destinada a alimentação parentérica, dietas e pensos. Os medicamentos com muito uso e os anticoncepcionais também se encontram em estantes separadas.
- Armazém de produtos de elevada distribuição: destinado aos diferentes tipos de soros e à água destilada.
- Armazém de produtos inflamáveis: destinado a todo o tipo de produtos inflamáveis e desinfetantes.

Todos os medicamentos e produtos existentes nos armazéns encontram-se identificados por um código de barras. Os medicamentos devem também ser organizados respeitando a regra *First Expire First Out* (FEFO), para que os produtos com menor validade sejam os primeiros a sair.

O armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos deve garantir sempre condições de ideais de temperatura, humidade, luz, espaço e segurança. Para se conseguir manter estas condições é necessário um controlo, através de termohigrómetros, da temperatura e humidade. Estas devem respeitar as seguintes condições:

- Ambiente geral - temperatura entre 15-25°C e humidade inferior a 60%;
- Produtos refrigerados - temperatura entre 2-8°C e local isento de humidade [1].

2.5. Controlo de validades

Mensalmente é realizada uma verificação, onde se identificam todos os produtos com data de validade inferior a seis meses. Todas as existências são depois analisadas pelo farmacêutico responsável por esta área, que, de acordo com a taxa de consumo, tenta perceber se estes ainda serão consumidos antes do término da validade ou, caso isso não aconteça, entra em contacto com os distribuidores/laboratórios, na tentativa de os trocar diretamente por produtos com validade maior ou por uma nota de crédito.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar em algumas destas etapas, como no processo de aquisição e no controlo de validades. Também passei alguns dias nos armazéns, de forma a perceber quais os medicamentos que existiam e onde se localizavam.

Tive ainda o privilégio de participar numa reunião da CFT, experiência essa que se revelou bastante enriquecedora acerca do processo de seleção que existe na ULSG.

3. Distribuição

Na ULSG, os SF são responsáveis pela distribuição e controlo de todos os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos utilizados no hospital, sejam destinados ao internamento ou ao ambulatório [4]. O processo de distribuição permite fazer chegar ao doente o medicamento correto, ou seja, aquele que lhe foi prescrito, na dose correta. Desta forma é possível garantir um uso eficaz, seguro e racional do medicamento [1].

Este processo pode ser dividido em vários tipos, destacando-se a distribuição em dose unitária, o sistema de reposição de stocks nivelados e a distribuição em ambulatório [1].

3.1. Sistema de reposição de stocks nivelados

Este sistema tem como objetivo completar o stock de medicamentos existentes nas enfermarias de cada serviço. A reposição pode ser através de um pedido eletrónico, realizado pelo enfermeiro chefe do serviço, ou por carregamento e troca de carros, estando ambos sujeito a um stock pré-definido (acordado anteriormente pelos SF, enfermeiros e médicos dos respetivos serviços). O pedido, depois de realizado, é analisado por um farmacêutico e preparado por um TDT. Antes de ser enviado para o serviço é alvo de conferência por um farmacêutico. No caso do carregamento e troca dos carros, a sua reposição é feita de acordo com uma periodicidade estabelecida [1].

O abastecimento dos centros de saúde pertencentes à ULSG é realizado de acordo com este sistema, uma vez por mês.

No meu período de estágio pude observar a validação de alguns pedidos eletrónicos. Ajudei também a fazer algumas conferências de pedidos destinados aos centros de saúde integrantes da ULSG.

3.2. Distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU)

Este processo de distribuição é um dos mais importantes a nível hospital, permitindo uma maior segurança, uma vez que existe uma maior proximidade entre os SF e os restantes serviços. Desta forma, os farmacêuticos têm um maior conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, o que se traduz numa redução de complicações, como interações, de custos e de tempo [1].

Na ULSG, uma vez que não existe um sistema informático comum a todo o hospital, a prescrição é realizada em suporte de papel. Todos os dias de manhã chega aos SF um duplicado desta prescrição, que depois de introduzida manualmente no sistema informático, é analisada pelo farmacêutico, para garantir que não existe qualquer problema, como interações, erros de posologia ou duplicação da mesma. Posteriormente a esta etapa, é impressa uma lista de cada serviço, onde constam os perfis farmacoterapêuticos de todos os doentes, para as próximas 24h, que é entregue a um TDT para este proceder à sua preparação. A medicação de cada serviço é preparada em cassetes, correspondendo cada gaveta a um doente. Todos os compartimentos se encontram devidamente identificados com o serviço, nome do doente e o nº da cama. Antes de ser enviada para o serviço, cada cassette é alvo de conferência por parte de um farmacêutico e de um TDT.

Este tipo de prescrição manual apresenta vantagens e desvantagens comparativamente à prescrição informática. Como desvantagens convém ressaltar o facto de toda a informação ter de ser introduzida manualmente, o que obriga os farmacêuticos a despendere uma importante parte do seu tempo. Também não existe qualquer tipo de alerta, o que obriga a uma maior atenção, no sentido de perceber quando deve ser iniciada ou interrompida alguma da medicação ou se houve altas ou novos internamentos. Contudo, existem também algumas vantagens. Como o farmacêutico tem necessidade de se deslocar diariamente aos serviços para esclarecer qualquer dúvida de prescrição existente, existe uma proximidade com a equipa de cada serviço, bem como com o doente.

Na ULSG, existem quatro farmacêuticos responsáveis pela DDDU, estando cada um deles designado para diferentes serviços. É feita diariamente uma visita a cada um, de modo a perceber quais os doentes que tiveram alta, quais os novos internamentos e também para esclarecer algumas dúvidas, como por exemplo, quando é prescrito um medicamento que não está disponível. Os serviços da ULSG dependentes deste tipo de distribuição são: Pneumologia, Ortopedia, Medicina A, Medicina B, Cirurgia, Cardiologia (da qual fazem parte os doentes de Neurologia e Dermatologia), Psiquiatria e Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP).

Durante o estágio tive a oportunidade de introduzir algumas prescrições no sistema informático e de acompanhar os farmacêuticos em algumas das suas visitas aos serviços, respetivamente, aos serviços de Cardiologia, Pneumologia e Ortopedia. Pude também fazer a conferência de algumas das cassetes de medicação, sempre na presença de um farmacêutico.

3.3. Distribuição em ambulatório

A distribuição em ambulatório é uma consequência de certos medicamentos, devido à maior necessidade de controlo dos mesmos, para se garantir uma maior segurança dos utentes. É também possível, deste modo, promover-se uma maior compliance e adesão à terapêutica.

Este tipo de distribuição também apresenta várias vantagens, quer para o utente, ao permitir um maior acesso ao tratamento, uma vez que alguns dos medicamentos só são 100% comparticipados quando dispensados nos SF, quer para o hospital, especialmente a nível financeiro, pois permite ao utente continuar o tratamento em casa, o que se traduz numa redução de custos de internamento [1].

No regime de ambulatório podem dispensar-se gratuitamente determinados medicamentos legislados (lista anualmente afixada em Diário da República) a utentes da consulta externa, bem como medicamentos destinados a patologias crónicas (por exemplo, hepatite B), mesmo não sendo abrangidos pela legislação, desde que sejam autorizados pelo Conselho de Administração. Excecionalmente, pode também dispensar-se medicamentos que se encontrem esgotados nas farmácias de oficina, desde que devidamente comprovado, devendo o utente apresentar a receita com o carimbo de três farmácias, que funciona como prova de rotura [5].

Relativamente aos medicamentos biológicos, deve ser enviado ao INFARMED, de forma mensal, uma lista onde constem todos os movimentos dos mesmos.

A dispensa de medicamentos em ambulatório é realizada através da apresentação de uma prescrição médica emitida por um médico da ULSG, devidamente preenchida. Todas as prescrições são validadas por um farmacêutico, devendo conter: a identificação da ULSG, a identificação do doente, o nº de beneficiário, identificação do médico prescriptor, a especialidade médica do prescriptor, a data de emissão, a designação do(s) medicamento(s) por DCI, a dose, a posologia, a forma farmacêutica e o número total de unidades a dispensar ou a duração prevista da terapêutica ou então data da próxima consulta. O farmacêutico, no ato de dispensa, deve transmitir ao utente toda a informação que considere necessária, tal como possíveis efeitos adversos ou contraindicações.

Nos SF da ULSG, a dispensa em ambulatório é realizada numa área destinada ao efeito, que como ainda se encontra em fase de remodelação, não dispõe de um terminal informático, sendo todo o processo realizado manualmente. Assim, o utente, aquando da dispensa do medicamento, deve rubricar a receita, tal como o farmacêutico, que serve assim de comprovativo de dispensa. A receita fica armazenada nos SF até o utente levar a quantidade total de medicamentos prescritos. De forma a controlar a medicação cedida e a minimizar os custos associados a falhas na adesão à terapêutica, na ULSG só é dispensada medicação para um período de um mês, exceto no caso dos anticoncepcionais, em que é para um período de três meses.

Durante o estágio foi-me dado a conhecer todo o procedimento de dispensa de ambulatório, tendo inclusive ajudado em alguns atendimentos.

3.4. Dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva

Os medicamentos hemoderivados, MEP, e benzodiazepinas, devido às suas características, são medicamentos sujeitos a procedimentos especiais.

3.4.1. Hemoderivados

Os medicamentos derivados do plasma, de acordo com o Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro (Diário da República, 2.ª Série nº 251, de 30 de outubro de 2000), estão sujeitos a um controlo especial da sua distribuição, administração e requisição [6].

A dispensa deste tipo de medicamentos só pode realizada na presença de uma prescrição realizada num impresso próprio (Anexo 3.1), exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda [6]. O farmacêutico tem o dever de verificar o correto preenchimento dos seguintes campos:

- Quadro A (Identificação do médico prescritor e do doente);
- Quadro B (requisição/justificação clínica).

Se tudo estiver correto, procede-se à validação da mesma e o farmacêutico deverá preencher o Quadro C (Registo de Distribuição), onde deve constar toda a informação relativa ao medicamento como nome, quantidade dispensada, lote, laboratório de origem e o nº do certificado emitido pelo INFARMED. O profissional que recebe o medicamento tem de assinar o impresso em conforme o recebeu, permanecendo a “Via Farmácia” nos SF, sendo que a “Via Serviço” fica anexada ao processo do doente. Sempre que for administrado o medicamento, o enfermeiro responsável deve preencher o Quadro D (Registo de Administrações) existente na “Via Serviço”.

Todos os medicamentos hemoderivados, antes de saírem dos SF, são devidamente identificados com uma etiqueta, onde consta a identificação do doente a que se destina e o serviço onde este se encontra.

No caso de não ser administrada toda a quantidade de medicamento dispensado, este deve ser devolvido aos SF, onde se regista na “Via Farmácia” o nº de unidades devolvidas.

Terminada a terapêutica, a “Via Serviço” é devolvida aos SF, onde após o farmacêutico verificar o correto preenchimento do Quadro D (data de administração, lote, dose, quantidade administrada, laboratório de origem, assinatura e nº mecanográfico do enfermeiro responsável pela administração), e arquivada juntamente com a “Via Farmácia” durante 50 anos.

3.4.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

Os MEP, devido às suas características farmacológicas de dependência, são alvo de um controlo especial por parte dos SF e também de uma legislação específica - Decreto de Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, que estabelece o “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos”, Lei nº 45/96 de 22 de janeiro, que altera o Decreto de Lei nº 15/93, o Decreto Regulamentar nº 61/94 de 3 de setembro e a Portaria nº 981/98 de 8 de junho, que estabelece a “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos” [7]. Devido a estas razões, nos SF da ULSG, estes encontram-se armazenados num cofre do armazém principal, apenas acessível aos farmacêuticos.

À semelhança dos hemoderivados, o uso dos MEP também está sujeito a registo num livro de requisições específico aprovado pelo INFARMED (Modelo nº 1509, designado por anexo X), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda. Contudo, na ULSG, após pedido especial ao INFARMED, e posterior autorização, o registo destas substâncias é feito com recurso a uma ficha de controlo de estupefacientes (baseada no modelo interno 275) (Anexo 3.2) e a uma ficha de controlo de psicotrópicos (baseada no modelo interno 276) (Anexo 3.3). Sempre que efetuada uma requisição, o farmacêutico deve preencher as referidas fichas com toda a informação referente ao medicamento (nome, quantidade, dosagem e fórmula farmacêutica) e esta deve ser assinada pelo mesmo e pelo enfermeiro que os recebe. Cada ficha apenas pode conter um medicamento e uma quantidade máxima de vinte comprimidos/cápsulas. Estas fichas são constituídas por duas subunidades, ficando uma delas nos SF, como comprovativo da dispensa, enquanto a outra acompanha os medicamentos, onde se deve efetuar o registo das administrações e do doente que as recebe. Após o uso de todos os medicamentos, o enfermeiro deve devolver a subunidade de registo aos SF, onde após verificação por parte do farmacêutico, é assinada novamente por este e pelo enfermeiro. Posteriormente é anexada à sua outra metade (que permaneceu nos SF) e arquivada por um período mínimo de 5 anos.

3.4.3. Benzodiazepinas

A dispensa de benzodiazepinas também se encontra legislada pelo Decreto de Lei nº 15/93 de 22 de janeiro, que estabelece o “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos”, Lei nº 45/96 de 22 de janeiro, que altera o Decreto de Lei nº 15/93, o Decreto Regulamentar nº 61/94 de 3 de setembro e a Portaria nº 981/98 de 8 de junho, que estabelece a “Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos” [7].

Na ULSG, o seu processo de dispensa é igual aos dos MEP, sendo que a única diferença é que se usa o Anexo X (Anexo 3.4), de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, e não uma ficha baseada num modelo interno.

As benzodiazepinas, nos SF da ULSG, são armazenadas num armário metálico com fechadura, no armazém principal, apenas acessível aos farmacêuticos.

4. Produção E Controlo

4.1. Farmacotecnia

Nos dias de hoje, a produção de medicamentos manipulados a nível hospitalar é muito reduzida, em grande parte devido à grande oferta que existe por parte da indústria farmacêutica. Contudo, ainda existem situações onde não se consegue adaptar as necessidades do doente à medicação existente, seja por inadequação de dosagem ou forma farmacêutica, ou pela presença de constituintes não tolerados pelo mesmo. É por esta razão que continua a ser importante que o farmacêutico adquira conhecimentos que lhe permitam individualizar a terapêutica dos doentes. Uma das grandes áreas onde isto é visível é a da oncologia, que muitas das vezes necessita que seja feita a reconstituição e adaptação das soluções comerciais existentes.

Desta forma, os SF de um hospital são obrigados a responder a este tipo de limitações através da preparação medicamentos manipulados destinados a situações como:

- Doentes individuais e específicos (fórmulas pediátricas);
- Preparações assépticas (soluções e diluições de desinfetantes);
- Reembalagem de doses unitárias sólidas;
- Preparações estéreis ou citotóxicas individualizadas [1].

Para cada uma destas situações existe um conjunto de regras e procedimentos a seguir, que aliados às boas práticas, procuram ajudar a obter um produto farmacêutico seguro e com qualidade.

Nos SF da ULSG, o setor da farmacotecnia é constituído por três áreas:

- Preparação de citotóxicos;
- Preparação de manipulados não estéreis;
- Reembalamento.

4.1.1. Preparação de citotóxicos

Nos dias de hoje, o cancro é, infelizmente, uma das doenças mais predominantes a nível mundial. Por esta razão, a área do tratamento oncológico é uma das que mais desenvolvimento tem apresentado, procurando não só aumentar as probabilidades de sucesso do tratamento, através de novas terapias ou por otimização da que já existe, mas também

melhorar a qualidade e segurança da preparação deste tipo de medicamentos. Ao nível hospitalar, o farmacêutico desempenha um papel fundamental neste processo, sendo responsável por todo o circuito dos citotóxicos, desde a preparação à administração [8].

Os citotóxicos apresentam um elevado risco de exposição e manipulação para todos os profissionais que integram esta etapa do processo, seja por inalação de aerossóis ou por contato direto com a pele. Existe também o risco de contaminação do próprio medicamento. Por estas razões, o processo de preparação/reconstituição destes fármacos deve obedecer a regras de segurança.

A sua preparação deve ser realizada numa sala exclusiva para o efeito, que apresente um sistema de duas portas, uma antecâmara (com pressão positiva), onde o operador se deve equipar com o vestuário adequado (bata, proteção de sapatos, touca, máscara e luvas), e uma câmara de preparação (com pressão negativa). Desta forma evita-se a entrada de contaminantes na antecâmara e a saída de aerossóis da câmara de preparação. Para se garantir a existência destas condições, existe um controlo diário da pressão e temperatura que deve respeitar os seguintes parâmetros:

- Antecâmara: pressão > 1 mmH₂O
- Câmara de preparação: pressão < 0 mmH₂O e temperatura < 25°C

A câmara principal deve dispor de uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) de Classe II B, que garante a proteção do manipulador e do ambiente, bem como a assepsia e contaminação do medicamento. Devido aos riscos associados, a preparação de citotóxicos só deve ser realizada por profissionais treinados, em zonas adequadas e com o devido equipamento de proteção/segurança [1].

Nos SF da ULSG, este processo tem início na prescrição via eletrónica, que depois de analisada pelo farmacêutico, relativamente à posologia (tendo em conta o peso, altura e superfície corporal do doente), é validada. Quase toda a prescrição efetuada se baseia em protocolos estabelecidos, que nada mais são do que associações de diversos fármacos, com diferentes ciclos e frequências, com o objetivo de aumentar a eficácia do tratamento, sendo designados por siglas constituídas pela primeira letra de cada fármaco. De seguida é impresso, em duplicado, o mapa terapêutico do doente e um rótulo identificativo do medicamento.

Feita toda a preparação inicial, o manipulador deve equipar-se na antecâmara, colocando uma bata reforçada, proteção de sapatos, touca, máscara do tipo bico de pato (tipo P3) e luvas. Todo o material necessário à preparação (seringas, contentores, compressas, etc.) deverá estar já dentro da câmara de preparação. É importante referir também que a CFLV

deve ser ligada 30 minutos antes de se usar e que deve permanecer ligada 20 minutos depois do término da preparação).

Durante a preparação dos citotóxicos, existem alguns procedimentos que devem ser respeitados:

- Limpar a CFLV com álcool a 70%, sempre do interior para o exterior;
- Desinfetar todos os frascos e ampolas com álcool a 70%
- Utilizar um 2º par de luvas;
- Usar *spikes* para evitar a formação de aerossóis;
- Utilizar seringas *luer-lock*;
- Usar diferente material para cada citotóxico;
- Descartar todo o material para recipientes apropriados, que é posteriormente incinerado.

O medicamento, após a preparação, é identificado com o rótulo (onde consta a identificação do doente, nº de cama e o serviço), envolvido em papel de alumínio (para proteger da luz) e sinalizado com um autocolante “Citotóxico”. Por fim, é colocado num saco e dentro de uma mala hermética térmica, devidamente identificada com o rótulo “Transporte de Citotóxicos”, e acompanhado pelo mapa terapêutico do doente. No ato de dispensa é requerida a assinatura do enfermeiro.

Para questões de segurança e qualidade, a farmacêutica responsável pelos citotóxicos regista as horas de entrada e saída da câmara, bem como o tempo que demorou cada medicamento a ser preparado.

Durante o tempo de estágio que passei nesta área, tive oportunidade de acompanhar todo o processo, desde a validação à dispensa. Pude também observar a preparação dos medicamentos na câmara, na qual participei, tendo preparado uma solução de levofolinato de cálcio, usada para reduzir a toxicidade do metotrexato ou em associação com o 5-fluorouracilo para tratamento do cancro colorretal.

4.1.2. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis, ou manipulados, à semelhança do que acontece na farmácia de oficina, deve respeitar as boas práticas definidas pela Portaria nº 594/2004 de 2 de junho [9].

Tal como referido anteriormente, este tipo de preparações é necessário para colmatar algumas das falhas que existem no mercado, seja através da adaptação de dosagens,

importante para os doentes pediátricos, para superar as limitações de algumas formulações ou mesmo porque não existe nenhuma alternativa disponível [10].

A preparação de manipulados, nas unidades hospitalares, tem início na prescrição, que pode destinar-se a um doente de ambulatório ou do internamento. O farmacêutico, antes de validar a prescrição, deve analisá-la, e tentar perceber se o medicamento é o mais indicado para a situação. Caso não haja irregularidades prossegue-se com a preparação [4].

Nos SF da ULSG, a preparação de manipulados é sempre realizada por um farmacêutico, numa sala destinada para o efeito.

Inicialmente, devem reunir-se todas as condições necessárias à preparação, como as condições de limpeza do laboratório, a documentação obrigatória, como a ficha de preparação e o rótulo, as matérias-primas e o material de laboratório.

A ficha de preparação serve como registo, onde deve constar toda a informação sobre as matérias-primas (lote, laboratório, quantidade a usar e data de validade), a quantidade a preparar, o procedimento seguido, os ensaios de verificação, a data de preparação e a validade.

O rótulo, por sua vez, acompanha o medicamento manipulado, devendo conter as seguintes informações:

- Fórmula do medicamento manipulado;
- Nome do prescritor;
- Nome do utente;
- N° do lote atribuído;
- Prazo de validade;
- Condições de conservação;
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do Diretor-Técnico;
- Informações especiais de utilização [9].

Após a preparação, o farmacêutico deve validar todo o procedimento, e o medicamento pode ser dispensado.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de preparar um manipulado, mais especificamente, uma solução de Shohl, destinada a um doente pediátrico. Neste processo

tive que realizar todas as tarefas necessárias, como a reunião do material necessário e o preenchimento da ficha e do rótulo.

4.1.3. Reembalagem

Para se garantir a maior segurança possível e uma terapêutica adequada ao doente, é imprescindível a correta identificação da medicação, nomeadamente o nome e dosagem. Infelizmente, muitas das vezes, a indústria farmacêutica não garante a identificação de todas as unidades dos medicamentos, o que torna propício o acontecimento de erros e impossibilita a individualização dos mesmos. É por estes motivos que se torna importante o processo de reembalagem.

Nos SF da ULSG, o reembalamento de comprimidos ou cápsulas é realizado com o auxílio de um equipamento semiautomático, operado por um TDT sob validação de um farmacêutico. Para este processo, é necessário retirar os medicamentos dos *blisters* e coloca-lo num conjunto de orifícios individuais. Esta etapa submete os medicamentos a condições impróprias de conservação, o que faz com que o prazo de validade só possa ser de 6 meses após a reembalagem, exceto quando a sua validade original já era inferior a esta. Depois de colocados os medicamentos, deve introduzir-se no equipamento os dados referentes ao lote, data de validade e quantidade a reembalar. No final, o equipamento liberta uma manga constituída por secções individuais, contendo cada uma no seu exterior a informação relativa ao medicamento, lote, dosagem e data de validade. O equipamento em questão também permite realizar o fracionamento de comprimidos, desde que não sejam alteradas as condições da formulação.

Após esta etapa, o farmacêutico deve verificar as mangas, e no caso de não haver nenhum erro, pode validar o processo.

Durante o estágio, apesar de não ter realizado nenhum reembalamento, pude observar a maneira correta de realizar este processo.

5. Farmacocinética Clínica

Alguns medicamentos, devido à estreita janela terapêutica e efeitos adversos que apresentam, associado a variabilidade interindividual da população, requerem uma monitorização dos níveis plasmáticos, e conseqüente individualização da sua posologia para cada doente. Por estes motivos, a farmacocinética clínica tem ganho cada vez mais importância a nível hospitalar, permitindo uma maior eficácia terapêutica e minimização de riscos através da análise dos níveis séricos de certos medicamentos [1,10].

A ULSG permite a monitorização de alguns medicamentos, com recurso ao programa informático *Abbottbase PK System*, como é o caso da Vancomicina e da Gentamicina, mediante requisição e possibilidade de se efetuar. Além da requisição, é necessário que o médico solicite também a colheita de uma amostra sanguínea e o seu doseamento no laboratório de Patologia Clínica. A análise dos valores resultantes são da competência de um farmacêutico dos SF, que com recurso ao programa referido, consegue calcular os parâmetros farmacocinéticos do doente, e assim definir qual o regime posológico mais adequado ao mesmo.

Determinado o novo regime, o processo é registado num impresso, e enviado para o médico, acompanhado de toda a informação considerada pertinente. Uma cópia é arquivada nos SF [10].

Durante o estágio, não tive a oportunidade de assistir à monitorização de nenhum fármaco.

6. Farmacovigilância

O INFARMED, entidade responsável pela coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), define farmacovigilância como “ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, com prevenção e prevenção de reações adversas ou de quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos”, cujo objetivo é “promover a utilização segura e eficaz de medicamentos, particularmente através da disponibilização de informação atempada aos doentes e aos profissionais de saúde, contribuindo assim para a proteção da saúde pública” [11,12].

O farmacêutico hospitalar, sendo uma das profissões de saúde que mais contacto tem com a farmacoterapêutica, tem o dever de participar e promover a notificação de todas as reações adversas com que se depare no exercício da sua profissão, no sentido de melhorar a qualidade e segurança dos medicamentos [11].

A notificação deve ser realizada com recurso a um impresso facultado pelo INFARMED, que depois de preenchido deve ser enviado ao SNF, que é depois analisado numa das suas quatro sedes regionais. É importante a notificação de todas as reações que apresentem frequência superior à descrita no Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou que sejam consideradas graves [4,13,14].

Existem também disponíveis medicamentos que necessitam de uma monitorização especial devido a existência de pouca informação sobre os seus efeitos a longo termo. Estes são identificados por um triângulo preto invertido no folheto informativo e no RCM [15].

No meu estágio na ULSG, não surgiu nenhuma situação que exigisse a sua notificação. No entanto, com o objetivo de me preparar para o futuro, foi-me facultado um caso fictício, onde tinha de identificar a reação adversa e preencher o impresso de notificação.

7. Ensaios clínicos

Um ensaio clínico, de acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, é definido como "*qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia*" [16].

A realização de um ensaio clínica só pode ocorrer mediante autorização do Conselho de Administração do INFARMED e de um parecer da Comissão de Ética competente [16].

De acordo ainda com a lei referida, os SF de uma unidade hospitalar, no que respeita ao circuito do medicamento experimental, devem assegurar o seguinte:

- Os medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados eventualmente necessários ou complementares à realização de ensaios clínicos, devem ser armazenados e cedidos pelos respetivos serviços farmacêuticos hospitalares;
- Existência de registos e confirmação do armazenamento e da utilização dos medicamentos destinados à realização dos ensaios clínicos;
- São responsáveis pela receção, armazenamento, preparação, dispensa, recolha e devolução ou destruição do medicamento, tendo o dever de elaborar um documento descritivo do circuito do medicamento experimental contendo elementos relativos à receção, ao armazenamento, à dispensa e à administração do medicamento experimental [16].

Os SF da ULSG já não participam em ensaios clínicos há algum tempo, pelo que não me foi possível integrar esta área. Contudo, foi-me feita uma exposição onde me explicaram qual a importância dos ensaios clínicos e quais as condições a que estes tinham que obedecer.

8. Formação

O farmacêutico hospitalar, como qualquer profissional de saúde, nunca deve interromper a sua aprendizagem, devendo apostar na sua formação contínua e no seu enriquecimento científico. Além do mais, como especialista do medicamento, tem a responsabilidade de

reunir toda a informação possível, de modo a garantir um uso racional do medicamento e a segurança do utente.

Durante o estágio que realizei, tive a oportunidade de assistir a duas formações realizadas nos SF da ULSG. Uma foi realizada pelo laboratório Shire®, onde falaram da Doença de Gaucher e da terapêutica disponível para a mesma. A outra foi realizada pela Bayer®, tendo por base o fármaco Xarelto®, onde apresentaram as suas vantagens relativamente às outras alternativas disponíveis no mercado. Ainda dentro desta área, foi-me solicitado a realização de um trabalho com o objetivo de contribuir para a formação dos SF.

9. Farmácia Clínica

O conceito de Farmácia Clínica tem como objetivo o doente, procurando otimizar-se a terapêutica, de forma a reduzir-se os riscos e aumentar-se a sua eficácia. Uma etapa importante deste processo é a integração de uma equipa multidisciplinar, que permite um trabalho conjunto por parte dos diversos profissionais que lidam com o doente diariamente, no sentido de elaborar o melhor plano de atuação possível para cada um [17].

A presença do farmacêutico na realização das visitas clínica aos serviços permite a sua participação de forma ativa nas decisões, o que possibilita um cruzamento de informações e opiniões, das quais resultam um benefício para o doente.

Na ULSG, o farmacêutico hospitalar faz parte da equipa multidisciplinar, participando semanalmente nas visitas clínicas que se realizam aos serviços. Estas visitas têm como objetivo a discussão do quadro clínico de cada doente, permitindo desta forma a intervenção de todos os presentes, no sentido de melhorar e otimizar o tratamento, e conseqüentemente, o estado clínico do doente.

Durante o período de estágio, participei em duas visitas clínicas, que me ajudaram a compreender a importância da presença de um farmacêutico, uma vez que era frequentemente questionado sobre qual a melhor opção terapêutica para o doente em questão. O facto de contactar mais proximamente com o historial clínico de cada doente também facilitava a resposta por parte do farmacêutico, que podia questionar diretamente o médico para qualquer esclarecimento que achasse pertinente.

10. Comissões técnicas

As comissões técnicas existentes num hospital têm como objetivo melhorar a prestação de cuidados de saúde através da criação de procedimentos e da racionalização dos recursos existentes. O farmacêutico, além de todas as funções que tem nos SF de um hospital, desde a prescrição à dispensa, ainda integra algumas das comissões hospitalares.

Na ULSG, o farmacêutico é membro obrigatório da CFT e da Comissão de Ética para a Saúde (CES), participando também, como membro consultivo, no Programa de Prevenção e Controlo da Infecção e Resistência ao Antimicrobianos (PPCIRA).

Estas comissões estão devidamente regulamentadas, ao nível da sua composição e funções. No que refere à CFT, toda a informação se encontra no Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003. No caso da CES, esta é regulada pelo Decreto de Lei nº 97/95, de 10 de maio [18,19].

11. Conclusão

A realização de um estágio é de extrema importância para o culminar de uma formação académica, pois permite ter contacto com a realidade que existe para além da teoria, que muitas das vezes é bastante diferente daquilo que se pensa.

O tempo que passei nos SF da ULSG permitiu por em prática todos os conhecimentos que adquiri no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e perceber também o verdadeiro papel do farmacêutico hospitalar, que tem uma participação fundamental em todas as áreas, com o objetivo de garantir um uso racional do medicamento sem nunca deixar de pensar no bem-estar e segurança do doente.

Tal como já fui referindo, e apesar de ter sido uma estadia curta, tive oportunidade de conhecer e integrar todas as áreas em que o farmacêutico está presente, desde o aprovisionamento à administração, tendo inclusive acompanhado vários farmacêuticos nas visitas aos diferentes serviços clínicos.

Esta experiência permitiu-me também constatar que, apesar de todo o conhecimento que se adquire na universidade, o farmacêutico deve continuar a apostar na sua formação, tendo, durante o estágio, sentido necessidade de muitas vezes procurar mais informação sobre diversas áreas.

Por fim, quero deixar um agradecimento à equipa dos SF da ULSG, que me receberam e integraram de imediato, sempre com muita simpatia e boa disposição, e me transmitiram novos conhecimentos, que contribuíram para a minha formação como futuro profissional de saúde.

12- Bibliografia

- [1] Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde. *Manual da Farmácia Hospitalar*. Maiadouro G, editor; 2015
- [2] Portaria n.º 981/98 de 8 de junho. Diário da República, 2º Série. N.º 216 de 18 de setembro. [Aprova os modelos de livros de receitas e médico-veterinária, de registo e de requisições de estupefacientes e substâncias psicotrópicas (anexas ao Decreto Lei 15/93 de 22 de janeiro), referidos no Decreto Regulamentar nº 61/94 de 12 de outubro]
- [3] Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro. Diário da República, 1º Série. N.º 32 de 14 de fevereiro. [Altera (sétima alteração) e republica o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, transpondo a Diretiva n.º 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 15 de dezembro de 2010]
- [4] Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*. Ordem dos Farmacêuticos. 1999
- [5] Circular Informativa n.º 118 de 25 de outubro de 2004. [Dispensa pelos serviços farmacêuticos hospitalares de medicamentos com Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal]
- [6] Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República, 2º Série. N.º 251 de 30 de outubro. [Determina que sejam registados todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes de todos os medicamentos derivados do plasma humano utilizados nos estabelecimentos de saúde públicos e privados. Os atos de requisição, distribuição e administração são registados em ficha de modelo anexo ao presente despacho]
- [7] Decreto-Lei n.º 15/93 de 21 de dezembro. Diário da República, 1º Série. N.º 18 de 22 de janeiro. [Revê a legislação do combate à droga, definindo o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas]
- [8] INFARMED [página web]: Medicamentos neoplásicos e imunomoduladores. [acesso a 21 de junho de 2016]
Disponível em: www.infarmed.pt/formulario/navegacao.php?paiid=266
- [9] Portaria n.º 594/2004 de 02 de junho. Diário da República, 1ª série. N.º 129 de 02 de julho. [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar]

[10] *Manual de Apoio ao Estágio de Licenciatura - Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar*. Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia. Lisboa. 2002

[11] INFARMED [página web]: Farmacovigilância. [acesso a 22 de junho de 2016]

Disponível em:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA

[12] INFARMED [página web]: Portal RAM. [acesso a 22 de junho de 2016]

Disponível em: [extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramaboutpage?](http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramaboutpage?wmp_tc=1396715&wm_p_rt=render&requestID=1632af7f-44be-493a-b1aa-8ddd157e43bf)

[wmp_tc=1396715&wm_p_rt=render&requestID=1632af7f-44be-493a-b1aa-8ddd157e43bf](http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramaboutpage?wmp_tc=1396715&wm_p_rt=render&requestID=1632af7f-44be-493a-b1aa-8ddd157e43bf)

[13] INFARMED [página web]: Saiba mais sobre a Farmacovigilância. [acesso a 22 de junho de 2016]

Disponível em:

www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA MAIS SOBRE/SAIBA MAIS_ARQUIVO/Farmacovigil%EAncia.pdf

[14] INFARMED. *Boletim de Farmacovigilância*. Volume 13. Número 2. 2º Trimestre 2009

[15] INFARMED. *Circular INFARMED - Novo formulário define medicamentos e evita distorções*. 2013

[16] Lei n.º 21/2014 de 16 de abril. Diário da República, 1º Série. N.º 75 de 16 de abril. [Aprova a lei da investigação clínica]

[17] Administração Central do Sistema de Saúde [página web]: Boas Práticas na Área do Medicamento Hospitalar. [acesso a 24 de junho de 2016]

Disponível em: [http://www.acss.min-](http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Projectos/Programa_Medicamento_Hospitalar/PMH_Livro_ver_41DocumentoFinalSES.pdf)

[saude.pt/Portals/0/Projectos/Programa_Medicamento_Hospitalar/PMH_Livro_ver_41DocumentoFinalSES.pdf](http://www.acss.min-saude.pt/Portals/0/Projectos/Programa_Medicamento_Hospitalar/PMH_Livro_ver_41DocumentoFinalSES.pdf)

[18] Despacho n.º 1083/2004 de 01 de dezembro. Diário da República, 2ª Série. N.º 14 de 17 de janeiro. [Aprovado o regulamento das comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde]

[19] Decreto-Lei n.º 97/95 de 10 de maio. Diário da República, 1º Série A. N.º 108 de 10 de maio. [Regula as comissões de ética para a saúde (CES), que funcionarão nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde. Incumbe as CES de zelar pela observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas, por forma a proteger e garantir a dignidade e integridade humana, procedendo a análise e reflexão sobre temas da

prática médica que envolvem questões de ética. Estabelece a composição, a constituição, as competências e o modo de funcionamento das CES.]

Anexos

Capítulo 1 - Síntese de Compostos Potencialmente Antitumorais com Recurso à Reação de Biginelli

Anexo 1.1 - Espectros de prótão e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 15

Anexo 1.2 - Espectros de prótão e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 16

Anexo 1.3 - Espectros de prótão e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 17

Anexo 1.4 - Espectros de prótão e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 18

Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

Anexo 2.1 - Modelo da Receita médica de prescrição por via eletrónica

Anexo 2.2 - Modelo da Receita médica desmaterializada

Anexo 2.3 - Modelo da Receita médica manual

Anexo 2.4 - Medicamentos não sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em farmácia

Anexo 2.5 - Projeto “Via Verde do Medicamento” - Lista de medicamentos

Anexo 2.6 - Situações passíveis de automedicação

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Hospitalar

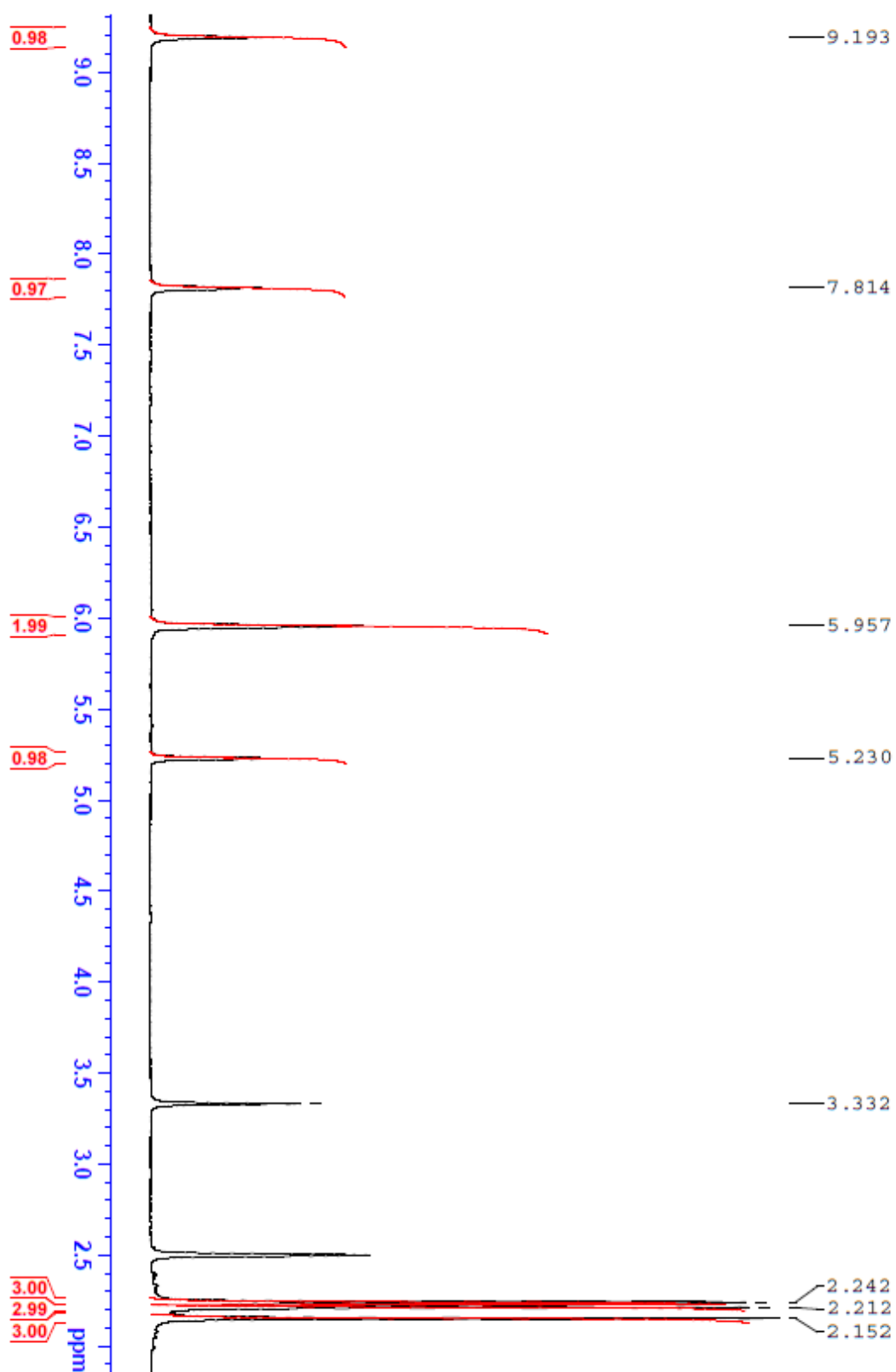
Anexo 3.1 - Impresso Hemoderivados

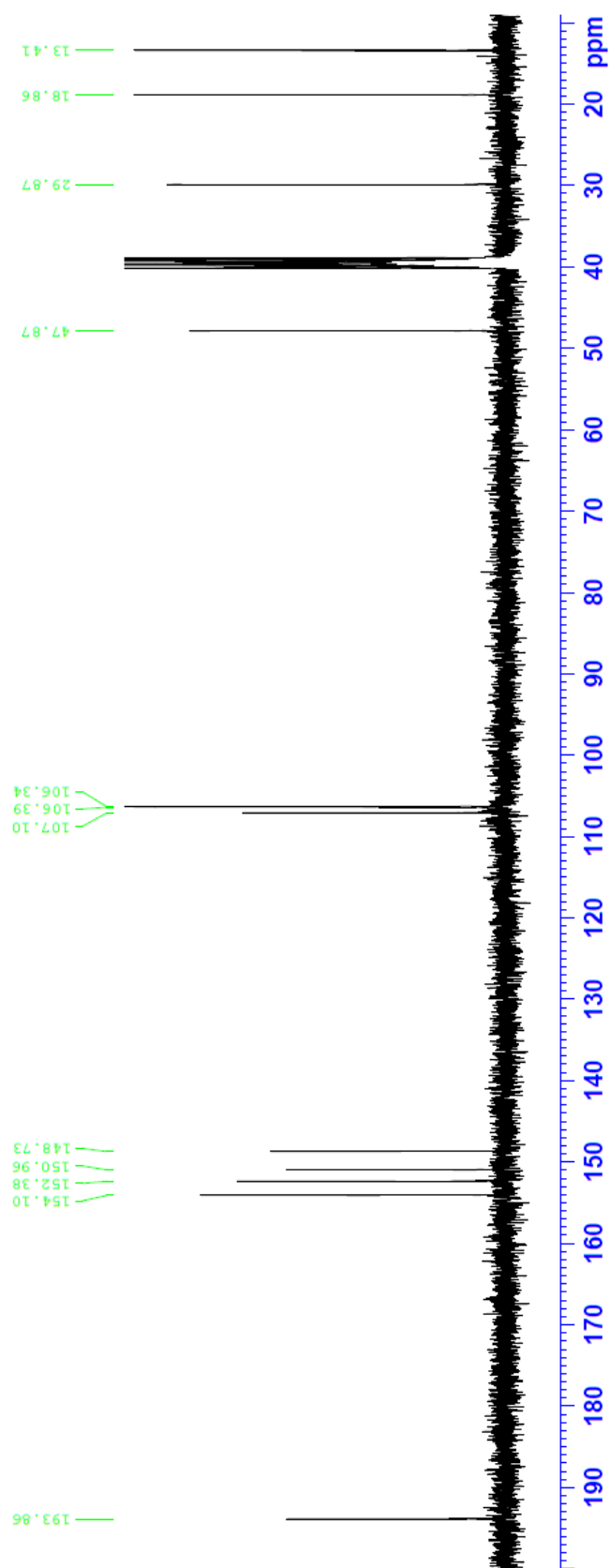
Anexo 3.2 - Modelo de requisição de estupefacientes

Anexo 3.3 - Modelo de requisição de psicotrópicos

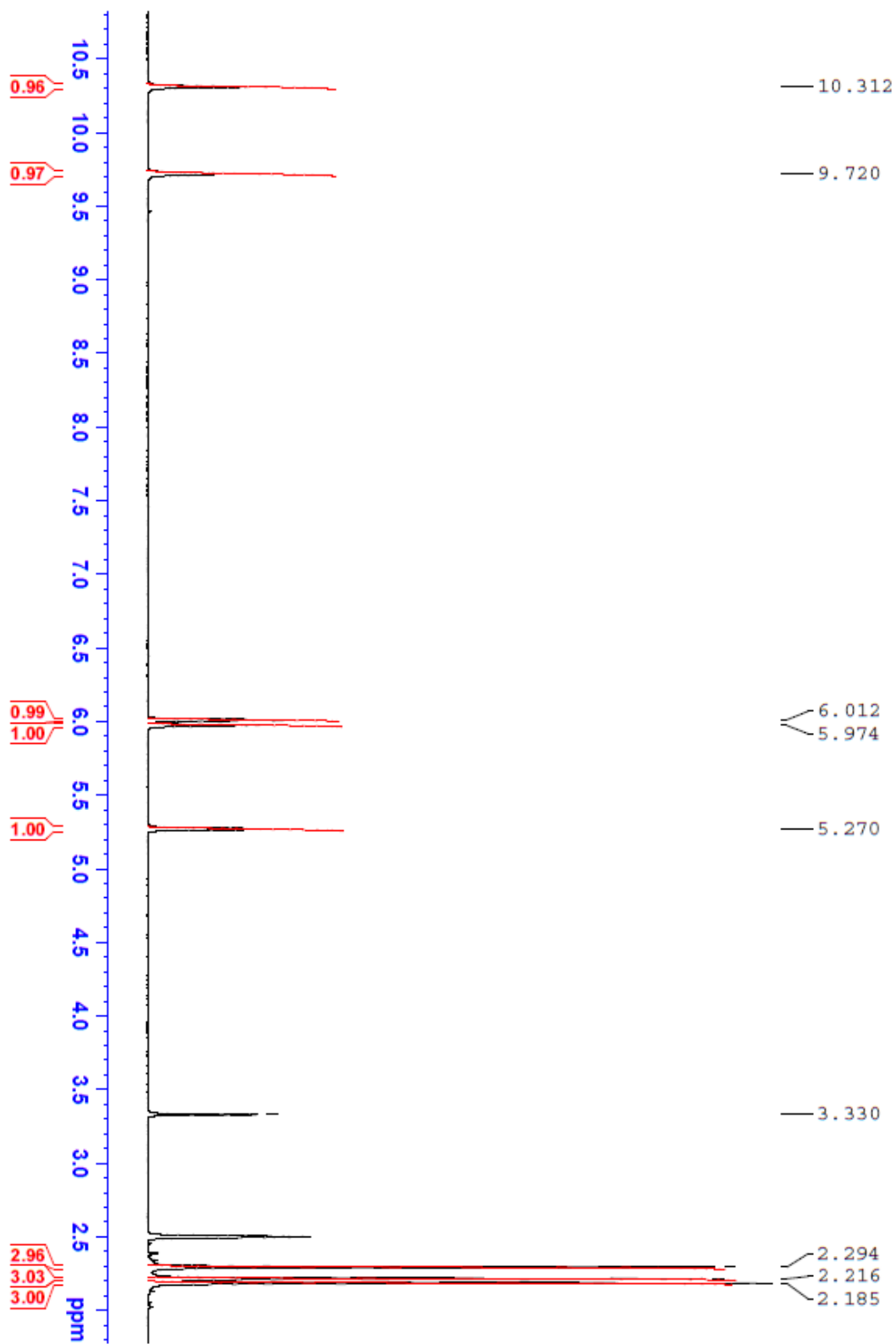
Anexo 3.4 - Modelo de requisição de benzodiazepinas

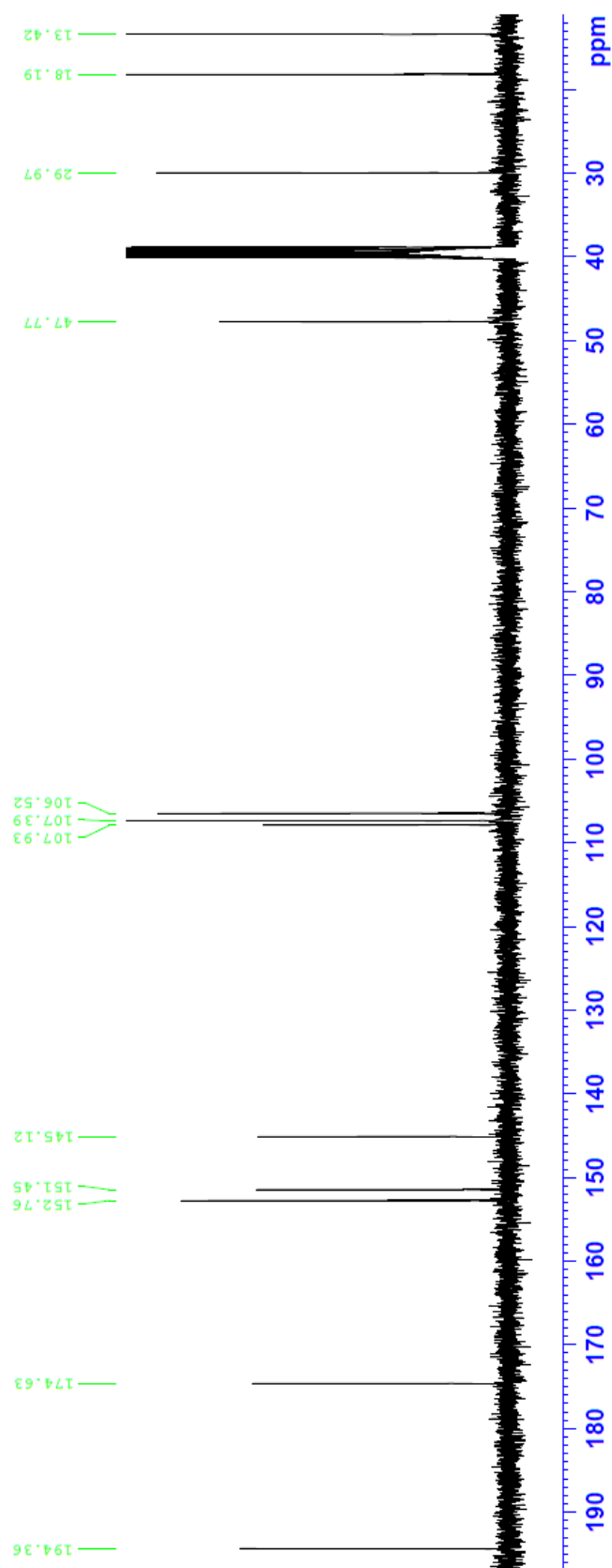
Anexo 1.1 - Espectros de próton e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 15



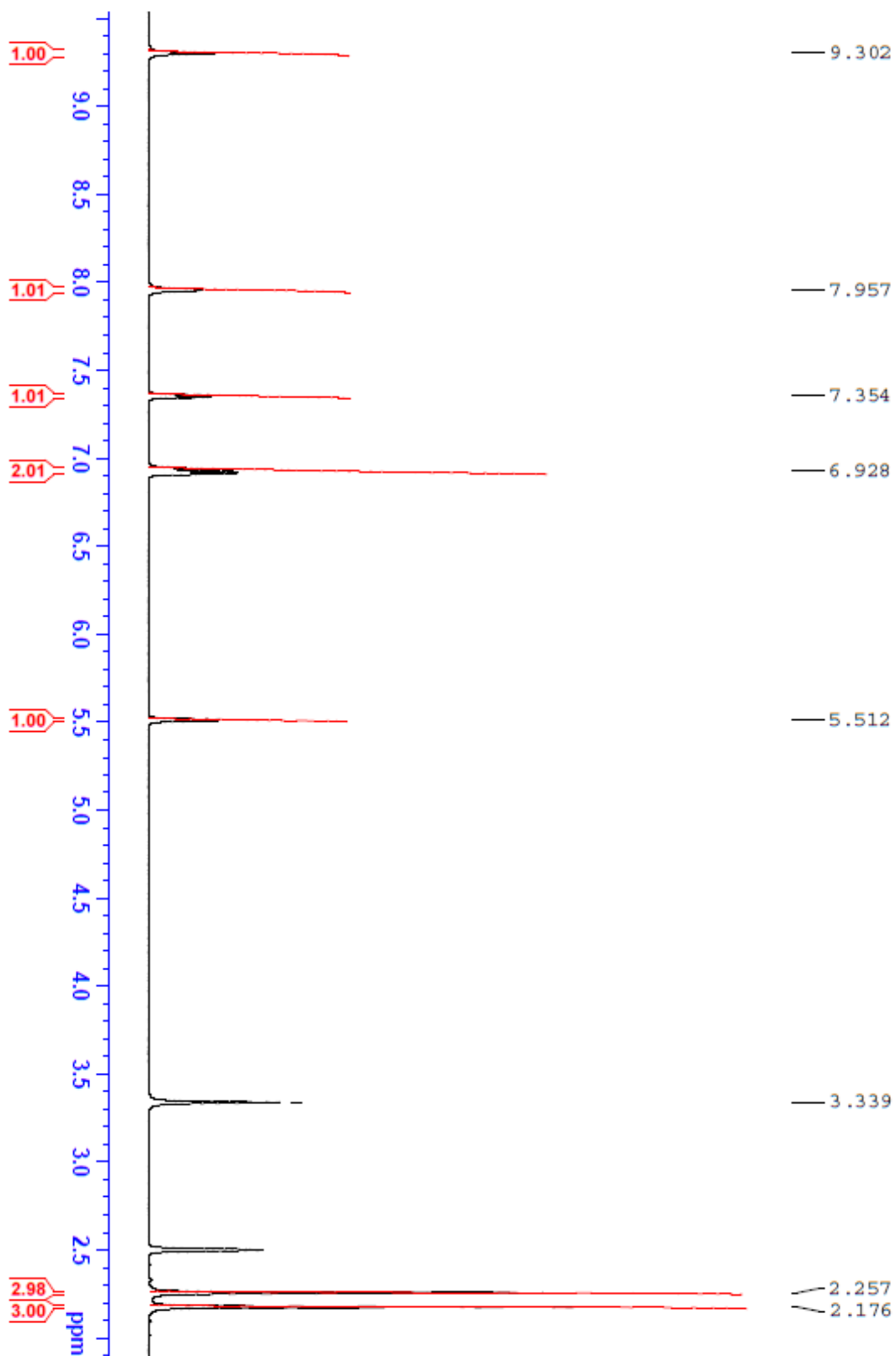


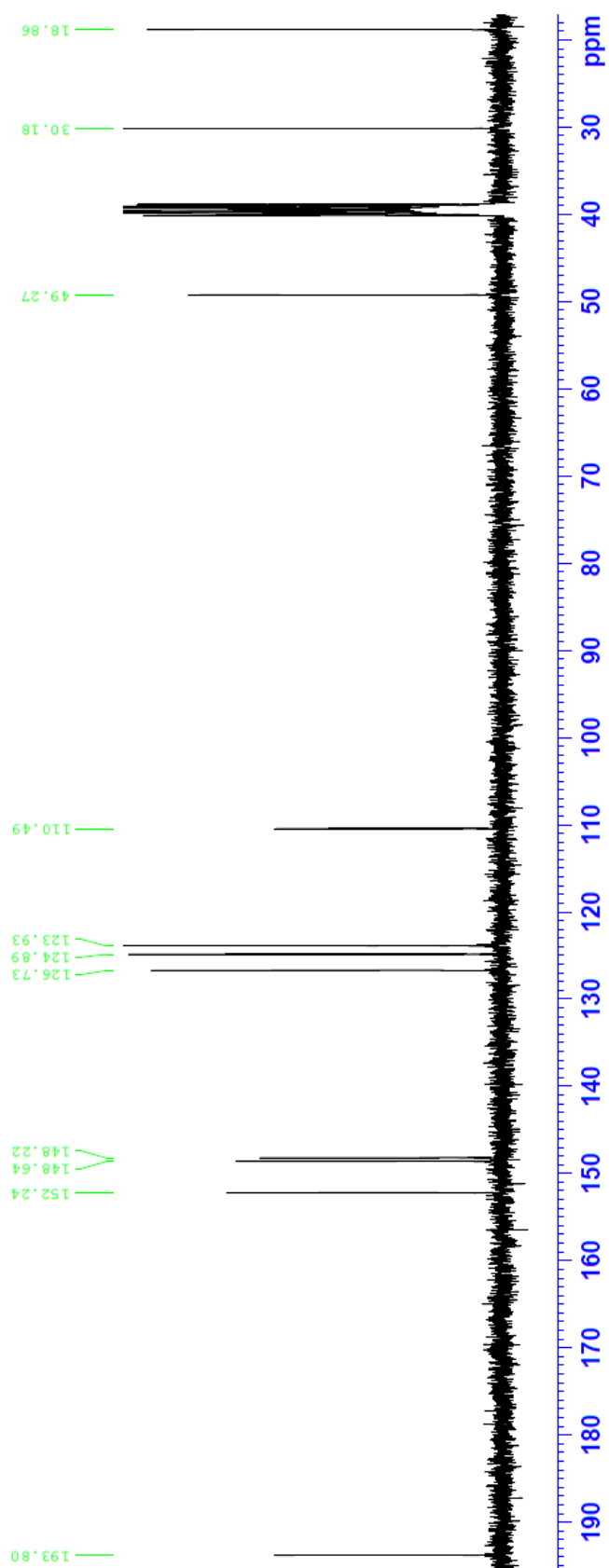
Anexo 1.2 - Espectros de próton e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 16



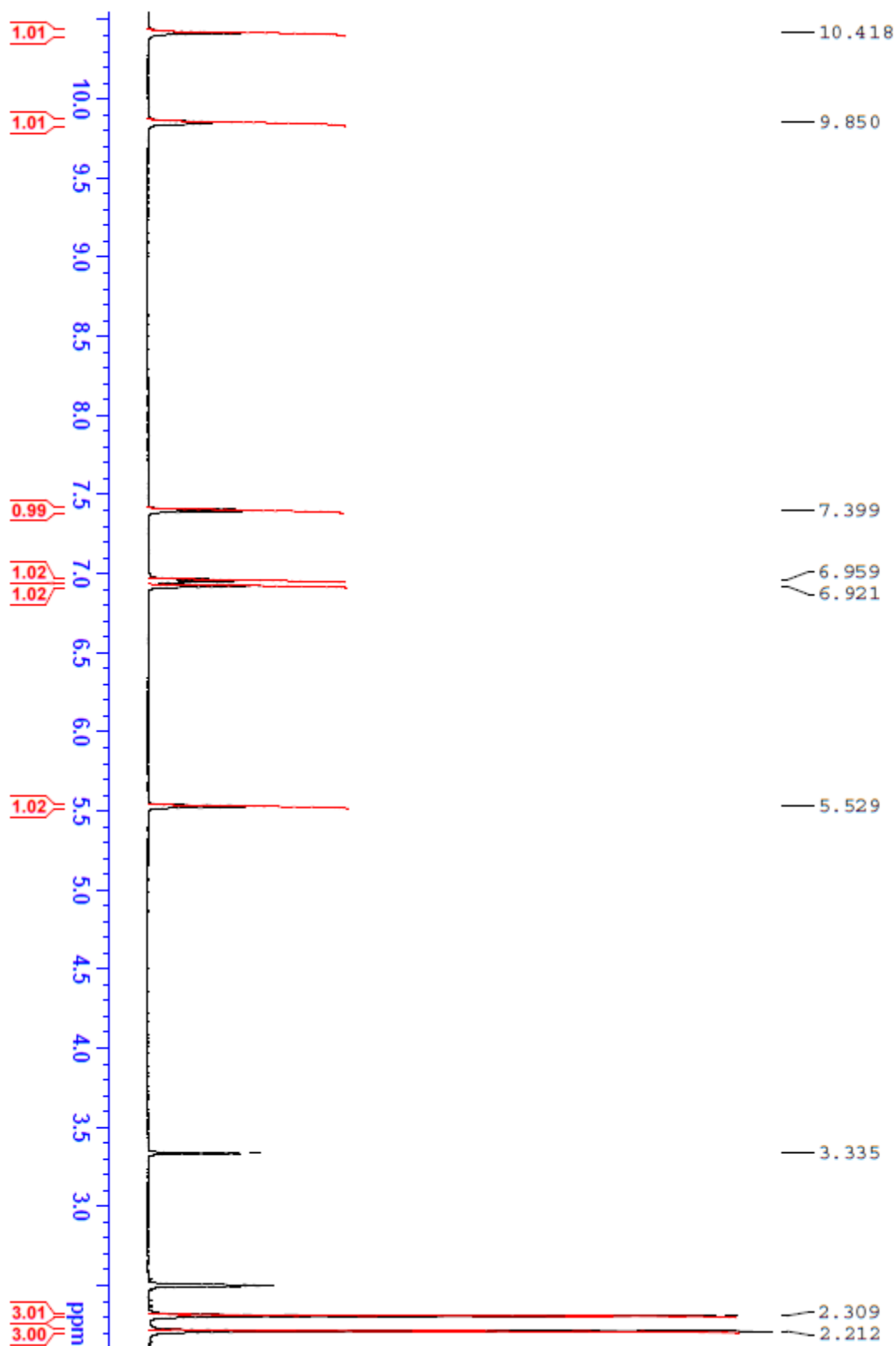


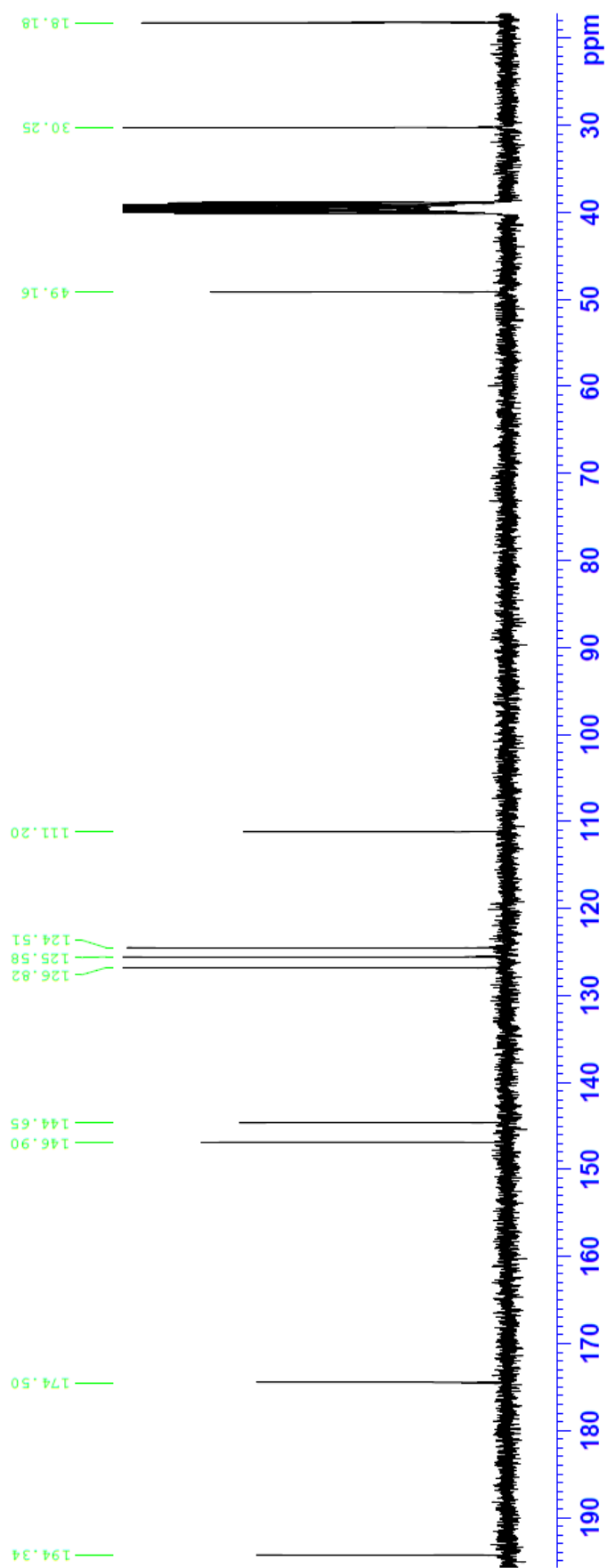
Anexo 1.3 - Espectros de próton e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 17





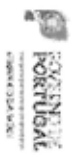
Anexo 1.4 - Espectros de próton e carbono (^1H -RMN e ^{13}C -RMN) do Composto 18





Anexo 2.1 - Modelo da Receita médica de prescrição por via eletrónica


Receita Médica N.º
(representação em código de barras e caracteres)




Guia de tratamento para o utente

<p>Utente: _____ R. C.: _____ (N.º do utente em código de barras e caracteres)</p> <p>Telefone: _____</p> <p>Endereço Responsável: _____</p> <p>N.º de Beneficiário: _____ (representação em código de barras e caracteres)</p>	<p>Telefone: _____</p> <p>Código Direto opção _____</p> <p>N.º _____</p>
<p>(N.º da ordem profissional, em código de barras e caracteres ou número de prescrição)</p> <p>Expositivo: _____ (Nome profissional)</p> <p>Teléfono: _____</p>	<p>(Local de Prescrição)</p> <p>(representação em código de barras e caracteres)</p>
<p>1 R. DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>	<p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p>
<p>Validade: 30 dias</p> <p>Data: aa-aa-mm-dd</p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>Pretendo exercer a direção de opção (estrutura de Urvila)</p>	<p>Ensaio para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica</p> <p>1 (*)</p> <p>2 (*)</p> <p>3 (*)</p> <p>4 (*)</p> <p>Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consulte «Pós-venda Medicamentos», no sítio do INFARMED(www.infarmed.pt); • Contacte a Linha de Medicamento 800 222 444 (Dias úteis 08:00-13:00 e 14:00-17:00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico <p>Data: aa-aa-mm-dd</p> <p style="font-size: small;">Processado por computador - software versão - empresa</p>

Anexo 2.2 - Modelo da Receita médica desmaterializada



GOVERNO DE PORTUGAL
MINISTÉRIO DA SAÚDE



Guia de tratamento da prescrição n.º: *1011000025598534403*

Data: 2016-03-22

Guia de Tratamento para o Utente

Não deixe este documento na farmácia

Utente: _____

Código de Acesso e Dispensa: *832836*

Código Direito de Opção: *6207*

Local de Prescrição:
Prescritor:
Telefone:

DCI / Nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia	Quant.	Validade da prescrição	Encargos*
1 Amoxicilina + Ácido clavulânico, 875 mg + 125 mg, Comprimido revestido por película, Blister - 16 unidade(s) 12/12h	1	2016-04-21	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 0.59, a não ser que opte por um medicamento mais caro
2 Carbocisteína [Mucoral], 50 mg/ml, Xarope, Frasco - 1 unidade(s) - 200 ml 1 colher de sopa 3 vezes dia	1	2016-04-21	
3 Paracetamol, 1000 mg, Comprimido, Blister - 18 unidade(s) 3 por dia , durante 2-3 dias	1	2016-04-21	Esta prescrição custa-lhe, no máximo € 0.22, a não ser que opte por um medicamento mais caro


Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica - v2.0.0 - SPMS, EPE.

*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:


- Consulte «Pesquisa Medicamento» em www.infarmed.pt ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel
- Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)
- Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático


1



2



3



Pag. 1

Anexo 2.4 - Medicamentos não sujeitos a Receita Médica de dispensa exclusiva em farmácia

Substâncias Ativas	Indicações Terapêuticas
Paracetamol+Codeína+Buclizida (500 mg+8 mg +6,25 mg) Para administração oral	Tratamento profilático e sintomático de enxaquecas, incluindo crises de cefaleias, náuseas e vômitos
Cianocobalamina (1 mg) Para administração oral	Prevenção e tratamento de estados carenciais de vitamina B12
Ácido salicílico + Fluorouracilo (100 mg/mL + 5 mg/mL) Para uso externo	Verrugas vulgares, verrugas juvenis planas, verrugas plantares. Verrugas seborreicas
Lidocaína + Prilocáína (25 mg/g + 25 mg/g) Para uso externo	Anestesia tópica
Amorolfina (50 mg/mL) Para uso cutâneo	Onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores
Ibuprofeno (400 mg) Para administração oral	Dores de intensidade ligeira a moderada (dor reumática e muscular, dores nas costas, nevralgia, enxaqueca, dor de cabeça, dor de dentes, dores menstruais), febre e sintomas de constipação e gripe
Hidrocortisona Para uso externo	Dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto
Pancreatina Para administração oral	Tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina (quando existe diagnóstico prévio)
Macrogol e outras associações Para administração oral	Lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia
Ácido fúsico (20 mg/g) Para uso externo	Infeção localizada da pele causada por microrganismos sensíveis ao ácido fúsico

Anexo 2.5 - Projeto “Via Verde do Medicamento” - Lista de medicamentos

- Symbicort ® 80/4,5 µg/dose
- Symbicort ® 160/4,5 µg/dose
- Symbicort ® 320/9 µg/dose
- Atrovent ® unidose
- Spiriva ® 18 µg/dose
- Budenofalk ® 2mg/dose,e spuma retal
- Budenofalk OD ® 9 mg, granulado oral
- Salofalk ®, 1g/dose, espuma retal
- Salofalk enemas ®, 4g/60 mL, suspensão retal
- Risperdal Consta ® 25 mg/2 mL
- Risperdal Consta ® 37,5 mg/2 mL
- Risperdal Consta ® 50 mg/2 mL
- Mysoline ® 250 mg, comprimido
- Asacol ® 400 mg, 60 comprimidos GR
- Asacol ® 800 mg, 60 comprimidos GR
- Innohep 10 000 U.I. Anti-Xa/0,5 mL ®
- Innohep 14 000 U.I. Anti-Xa/0,7 mL ®
- Innohep 18 000 U.I. Anti-Xa/0,9 mL ®
- Sandimmun Neoral ® 25 mg, 30 cápsulas
- Sandimmun Neoral ® 100 mg, 50 cápsulas
- Lovenox ® 20 mg/0,2 mL, 6 unidades
- Lovenox ® 40 mg/0,4 mL, 6 unidades
- Lovenox ® 60 mg/0,6 mL, 6 unidades
- Lovenox ® 80 mg/0,8 mL, 6 unidades

Anexo 2.6 - Situações passíveis de automedicação

Sistema	Patologias
Digestivo	<p>Diarreia Hemorróidas (diagnóstico confirmado) Pirose, enfartamento, flatulência Obstipação Vômitos, enjoo de movimento Higiene oral e da orofaringe Estomatites (excluindo graves) e gengivites Odontalgias Profilaxia da cárie dentária Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral Estomatite aftosa</p>
Respiratório	<p>Sintomatologia associada a estados gripais e constipações Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite) Rinorreia e congestão nasal Tosse e rouquidão Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)</p>
Cutâneo	<p>Queimaduras de 1º grau, incluindo solares Verrugas Acne ligeiro a moderado Desinfecção e higiene da pele e mucosas Micoses interdigitais Ectoparasitoses Picadas de insetos Pitiríase capitis (caspa) Herpes labial Feridas superficiais Dermatite da fralda Seborreia Alopecia Calos e calosidades Frieiras Tratamento da pitiríase versicolor Candidíase balânica Anestesia tópica em mucosas e pele, nomeadamente mucosa oral e retal Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio</p>
Nervoso/psique	<p>Cefaleias ligeiras a moderadas Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação destas substâncias Enxaquecas com diagnóstico médico prévio Ansiedade ligeira temporária Dificuldade temporária em adormecer</p>
Muscular/ósseo	<p>Dores musculares ligeiras a moderadas Contusões Dores pós-traumáticas Dores reumatismais ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosas), bursites, tendinites</p>

	Inflamação moderada de origem musculoesquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática
Geral	Febre (menos de 3 dias) Estados de astenia de causa identificada Prevenção de avitaminoses
Ocular	Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
Ginecológico	Dismenorreia primária Contraceção de emergência Métodos contraceptivos de barreira e químicos Higiene vaginal Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfeção vaginal Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhado de queixas vaginais bem como disparência, secura e prurido
Vascular	Síndrome varicose - terapêutica tópica adjuvante Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica com descrição de sintomatologia

Anexo 3.1 - Impresso Hemoderivados

Número de série _____

VIAFARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos ()*

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. _____ ou Vinheta Assinatura _____ Data ___/___/___	Identificação do doente <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> <i>Apor etiqueta autocolante cisógrafa ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>	Quadro A
REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA <i>(A preencher pelo médico)</i>		
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		Quadro B


REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ (*) <i>(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____				N.º Mec. _____

() Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia*

Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____
(Assinatura)

<p>I. Instruções relativas à documentação: A requisição, constituída por 2 vias (VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u></p> <p>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso: a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante. b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).</p>

Anexo 3.2 - Modelo de requisição de estupefacientes


SERVIÇOS FARMACÉUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE ESTUPEFACIENTES Nº

Ministério da Saúde
 U.L.S. Guarda, E.P.E.

SERVIÇO

MEDICAMENTO

CÓDIGO	DESIGNAÇÃO	FÓRMULA FARMACÉUTICA	QUANTIDADE
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ENTREGA	RECEBIMENTO	DEVOLUÇÃO	ENTREGA
FARMACÉUTICA(O)	ENFERMEIRA(O)	ENFERMEIRA(O)	FARMACÉUTICA(O)
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

OBS.: _____

USO EXCLUSIVO NOS SERVIÇOS FARMACÉUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE ESTUPEFACIENTES Nº

U.L.S. GUARDA, E.P.E.

MEDICAMENTO: _____
 FORM. FARM. _____ QUANT. _____
 RECEB. _____
 NOME _____


SERVIÇO _____ / / _____ H _____

Nº	DATA	PROC. CLÍN. / CAMA	DOENTE	AUT.ª MÉDICA	DOSE	HORA	RUBRICA ENFERMEIRA	B.º
1								9
2								8
3								7
4								6
5								5
6								4
7								3
8								2
9								1
10								0

NO CASO DE INUTILIZAÇÃO DA DOSE, EScreva DETALHADAMENTE O FACTO, UTILIZANDO O VERSO DESTA FICHA.

OBS.: _____

Anexo 3.3 - Modelo de requisição de psicotrópicos


MINISTÉRIO DA SAÚDE
U. L. S. GUARDA, E. P. E.

SERVIÇOS FARMACÉUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE
PSICOTRÓPICOS N.º

SERVIÇO

MEDICAMENTO

CÓDIGO 	DESIGNAÇÃO 	FÓRMULA FARMACÉUTICA 	QUANTIDADE
------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ENTREGA FARMACÉUTICA(O) 	RECEBIMENTO ENFERMEIRA(O) 	DEVOLUÇÃO ENFERMEIRA(O) 	ENTREGA FARMACÉUTICA(O)
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

OBS: _____

USO EXCLUSIVO NOS
SERVIÇOS FARMACÉUTICOS

FICHA DE CONTROLO DE
PSICOTRÓPICOS N.º

U. L. S. GUARDA E. P. E.

MEDICAMENTO _____

FORM. FARM. _____ QUANT. _____

RUBRICA NOME _____

SERVIÇO _____ / ____ / ____ H _____

N.º	DATA	PROC. CLÍN. / CAMA	DOENTE	AUT. MÉDICA	DOSE	HORA	RUBRICA ENFERMEIRA	B
1								9
2								8
3								7
4								6
5								5
6								4
7								3
8								2
9								1
10								0

NO CASO DE INUTILIZAÇÃO DA DOSE, ESCREVA DETALHADAMENTE O FACTO, UTILIZANDO O VERSO DESTA FICHA

OBS: _____

Anexo 3.4 - Modelo de requisição de benzodiazepinas

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/83, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º _____

Anexo X

Serviços Farmacêuticos do

SERVIÇO SALA

Código

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
<i>Total</i>					<i>Total</i>	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legível) Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legível) Data ____/____/____ N.º Mec. _____
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.)