



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**A reação de Michael na preparação de esteróides  
potencialmente bioativos  
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Miguel Fernando Magalhães da Silva Peixoto**

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel M. Silvestre

Covilhã, Outubro 2013



“Joga todo o teu ser na breve ideia  
que incerta entre o corrente te procura  
pra lá do que banal te prende e enleia  
e pelo destacá-la emerge pura.

Fazê-lo é dar-lhe já o que perdura.  
Porque a banalidade que a medeia  
como à pedra vulgar por entre a areia  
esquece o que em tomá-la a rareia.

Ser homem é escolher o que o oriente  
e ser-lhe o mais a margem que lhe mente.”

Virgílio Ferreira



# Dedicatória

Dedico esta tese ao meu pai, Joaquim Fernando Magalhães dos Santos, que apesar de já ter partido, continua sempre presente na minha memória.



# Agradecimentos

Em primeiro lugar ao Professor Doutor Samuel Silvestre, orientador desta tese, expresso aqui o meu reconhecimento pela disponibilidade que sempre demonstrou, pela paciência com que sempre me recebeu, por todo o seu saber e conhecimentos transmitidos. Agradeço sinceramente todos os conselhos e o modo como sempre me apoiou e motivou. Finalmente quero também agradecer as sugestões e a revisão crítica do presente texto.

Deixo aqui o meu agradecimento à minha orientadora de estágio em Farmácia Hospitalar, Doutora Cláudia Neto e a toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, pela forma como me receberam e por todos os conhecimentos e experiências partilhados. Do mesmo modo, desejo agradecer à minha orientadora de estágio em Farmácia Comunitária, Doutora Patrícia Pais, e à restante equipa da Farmácia Popular, pelos conhecimentos transmitidos.

Agradeço à minha mãe por todo o incentivo e apoio incondicional que sempre me transmite, pela paciência e grande amizade com que sempre me ouve.

Expresso aqui um profundo agradecimento à minha namorada, Ana Rita, pelo inestimável apoio em todos os momentos e sobretudo pela paciência e compreensão nos momentos mais difíceis.

Quero também deixar um agradecimento especial a todos os meus amigos e colegas, por todo o apoio e amizade demonstrado ao longo destes anos.

Por fim, agradeço também à Faculdade de Ciências da Saúde a oportunidade para a elaboração desta tese e a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a sua concretização.



# Resumo

O trabalho apresentado neste documento encontra-se dividido em três capítulos, que correspondem às três vertentes abordadas no decurso do estágio final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo refere-se à experiência profissional desenvolvido no Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Neste capítulo, tendo por base o Manual de Boas Práticas e considerando a legislação em vigor, estão descritas as atividades realizadas e as competências adquiridas no decurso do estágio realizado nas diversas áreas dos serviços farmacêuticos.

No segundo capítulo é abordada a experiência profissional adquirida durante o estágio curricular realizado na Farmácia Popular, situada na localidade do Tortosendo, concelho da Covilhã. De um modo semelhante, procede-se à descrição das atividades efetuadas e de todos os conhecimentos e competências adquiridas durante o estágio.

No terceiro capítulo encontra-se descrito o trabalho de investigação desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde durante o último ano. Este envolveu a síntese e a avaliação biológica de esteróides da série pregnano com potencial atividade antiproliferativa. Neste âmbito, explorou-se a reação de Michael obtendo-se um novo processo reacional, utilizando micro-ondas e o catalisador  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , que permitiu obter a  $5\alpha$ -indoleprogesterona. Após alguns estudos sobre a reatividade da reação, avaliou-se o efeito antiproliferativo do produto obtido e da progesterona.

## Palavras-chave

Farmácia hospitalar; Farmácia comunitária; Esteróides; Reação de Michael; Micro-ondas;  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ; Atividade antiproliferativa; Estudos computacionais;



# Abstract

The work presented in this paper is divided into three chapters, which correspond to the three aspects discussed during the final stage of the Master degree in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter refers to the experience developed in the Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. In this chapter, based on the Manual of Good Practices and considering the legislation, are described the activities and skills acquired during the training held in various areas of the pharmaceutical service.

The second chapter discussed the experience acquired during the internship held in Farmácia Popular, located in Tortosendo, municipality of Covilhã. Similarly, the activities carried out as well as all the knowledge and skills acquired during the internship in the community pharmacy are described in this chapter.

The third chapter describes the research work lead at the Center for Research in Health Sciences during the last year. This involved the synthesis and biological evaluation of steroids from the pregnane series with potential antiproliferative activity. In this context, we explored the Michael reaction resulting in a new reaction process, using microwave and the catalyst  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ , to obtain 5 $\alpha$ -indoleprogesterona. After a few studies about the reactivity of the reaction, the antiproliferative effect of the product and progesterone was evaluated.

## Keywords

Hospital pharmacy; Community pharmacy; Steroids; Michael reaction; Microwave;  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ; Antiproliferative activity; Computational studies;



# Índice

CAPÍTULO 1: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR .....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho .....	1
1.2. Os Serviços Farmacêuticos .....	2
2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos .....	3
2.1. Aprovisionamento .....	3
2.2. Sistemas e critérios de seleção .....	4
2.2.1. Formulário Hospitalar Nacional Medicamento .....	4
2.3. Sistemas e critérios de aquisição .....	5
2.3.1. Catálogo de aprovisionamento público da Administração Geral do Sistema de Saúde (ACSS) .....	5
2.3.2. Ajustes diretos/Negociação com consulta prévia/Concurso Público .....	5
2.3.3. Aquisição a farmácias comunitárias e pedidos de empréstimo .....	5
2.3.4. Aquisição de medicamentos que necessitam de autorização de utilização especial (AUE) .....	6
2.3.5. Aquisição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos .....	6
2.4. Receção e conferência de produtos adquiridos .....	7
2.5. Armazenamento .....	7
3. Sistemas de distribuição de medicamentos .....	9
3.1. Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (SDIDDU) .....	10
3.2. Distribuição Clássica ou Tradicional .....	11
3.2.1. Distribuição de medicamentos por reposição de <i>stocks</i> por níveis (Armazéns Avançados) .....	12
3.3. Pyxis Medstation® .....	12
3.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório .....	13
3.4.1. Sistema de Identificação por Radiofrequência (RFID) .....	15
3.5. Distribuição de Medicamentos sujeitos a controlo especial .....	16
3.5.1. Distribuição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos .....	16
3.5.2. Distribuição de derivados do Plasma humano .....	17
3.5.3. Distribuição de medicamentos extra formulário .....	18
4. Produção e controlo de medicamentos .....	18
4.1. Manipulação galénica não estéril .....	18
4.2. Manipulação galénica estéril .....	20
4.2.1. Misturas para Nutrição Parentérica .....	20
4.2.1.1. Validação de Prescrições Médicas de Nutrição Parentérica .....	22
4.2.1.2. Manipulação de Nutrição Parentérica .....	23

4.2.2. Fármacos Citotóxicos .....	24
4.2.2.1. Unidade de Preparação de Citotóxicos .....	25
4.2.2.2. Validação das Prescrições .....	25
4.2.2.3. Preparação dos Medicamentos Citotóxicos .....	26
4.2.3. Preparações Extemporâneas Estéreis .....	27
4.2.4. Reembalagem .....	28
5. Ensaio Clínico .....	28
5.1 Circuito do Medicamento Experimental .....	30
6. Farmacovigilância .....	32
7. Informação sobre medicamentos e formações .....	33
8. Comissões Técnicas .....	33
9. Conclusão .....	34
10. Bibliografia .....	35
<b>CAPÍTULO 2: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....</b>	<b>39</b>
1. Introdução.....	39
2. Organização do espaço físico e funcional da farmácia.....	39
2.1. Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal.....	39
2.2. Localização geográfica e caracterização dos utentes da FP .....	40
2.3. Instalações e equipamentos .....	40
2.4. Recursos humanos .....	43
2.5. Sistema informático .....	43
2.6. Relações inter-farmácias.....	44
3. Informação e documentação científica .....	45
4. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	45
4.1. Especificidade técnica e legal dos medicamentos e outros produtos de saúde .....	45
4.2. Sistemas de classificação de medicamentos.....	46
5. Aprovisionamento e Armazenamento .....	47
5.1. Encomendas .....	47
5.2. Armazenamento .....	50
5.3. Controlo de prazos de validade .....	50
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	51
6.1. Considerações éticas, deontológicas e comunicativas .....	51
6.2. Farmacovigilância .....	52
6.3. ValorMed .....	52
7. Dispensa de medicamentos .....	53

7.1. Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade.....	53
7.2. Interpretação, avaliação e aviamento da prescrição .....	55
7.3. Verificação farmacêutica da receita médica após dispensa .....	56
7.4. Comparticipação de medicamentos .....	56
7.5. Dispensa de estupefacientes/ psicotrópicos .....	57
7.6. Dispensa de genéricos - enquadramento legal .....	58
7.7. Dispensa de produtos ao abrigo de um protocolo.....	59
8. Automedicação e Indicação Farmacêutica .....	60
9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	61
9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	61
9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial .....	62
9.3. Produtos dietéticos infantis .....	64
9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos) .....	65
9.5. Medicamentos de uso veterinário.....	65
9.6. Dispositivos médicos .....	66
10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Popular.....	67
10.1. Determinação dos parâmetros fisiológicos .....	67
10.2 Determinação de parâmetros bioquímicos .....	69
11. Preparação de medicamentos.....	70
12. Contabilidade e gestão .....	72
12.1. Legislação laboral .....	72
12.2. Processamento de receituário e faturação .....	72
12.3. Documentos contabilísticos e princípios fiscais.....	73
13. Conclusão .....	74
14. Bibliografia .....	75
<b>CAPÍTULO 3: A REAÇÃO DE MICHAEL NA PREPARAÇÃO DE ESTERÓIDES POTENCIALMENTE BIOATIVOS .....</b>	<b>79</b>
1. Introdução .....	79
1.1. Esteróides.....	79
1.2. Adição de Michael .....	82
1.3. Química Farmacêutica Verde.....	85
2. Objetivos.....	87
3. Parte Experimental.....	88
3.1. Materiais e equipamentos.....	88
3.2. Procedimentos experimentais.....	89
3.3. Estudos computacionais .....	93
3.4. Avaliação biológica.....	93

3.5. Análise estatística.....	95
4. Resultados e Discussão .....	96
4.1. Síntese química .....	96
4.2. Estudos Computacionais.....	100
4.3. Avaliação Biológica.....	105
5. Conclusão .....	107
6. Bibliografia .....	108
Anexos .....	115
Anexo I: .....	115
Anexo II: .....	116
Anexo III:.....	117
Anexo IV:.....	119
Anexo V: .....	120
Anexo VI:.....	122
Anexo VII:.....	123
Anexo VIII: .....	124
Anexo IX:.....	125
Anexo X: .....	126
Anexo XI:.....	127
Anexo XII:.....	128
Anexo XIII: .....	129
Anexo XIV: .....	130
Anexo XV:.....	131
Anexo XVI: .....	133
Anexo XVII: .....	135
Anexo XVIII:.....	137

## Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura-base de 5 $\alpha$ -esteróides.....	79
Figura 2 - Exemplos de derivados esteróides pregnanos biologicamente ativos .....	81
Figura 3 - Reação de Arthur Michael (1887) .....	82
Figura 4 - Reação de Adição de Michael .....	82
Figura 5 - Adição de Michael do Indole à progesterona .....	96
Figura 6 - Oxidação alílica do acetato de pregnenolona na posição 7.....	98
Figura 7 - Cargas atômicas de Mulliken para a progesterona, obtidas pelo método PM3.....	100
Figura 8 - Cargas atômicas de Mulliken para a progesterona, obtidas por métodos <i>ab initio</i> (HF/6-311G++).....	101
Figura 9 - Cargas atômicas de Mulliken para o Acetato de 7-oxopregnenolona, obtidas pelo método AM1 .....	102
Figura 10 - Cargas atômicas de Mulliken para o Acetato de 7-oxopregnenolona, obtidas por cálculos <i>ab initio</i> (HF/6-311G++) .....	102
Figura 11 - Cargas atômicas de Mulliken para o 16-DPA, obtidas por cálculos <i>ab initio</i> (HF/6-311G++) .....	104



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Quadro técnico da Farmácia Popular .....	43
Tabela 2 - Resumo das reações de Michael efetuadas .....	99
Tabela 3 - Cargas atômicas de Mulliken para alguns átomos da Progesterona obtidas por vários métodos computacionais.....	101
Tabela 4 - Cargas atômicas de Mulliken para alguns átomos do Acetato de 7-oxopregnenolona obtidas por vários métodos computacionais .....	103
Tabela 5 - Cargas atômicas de Mulliken para alguns átomos do 16-DPA obtidas por vários métodos computacionais .....	104



## Lista de Gráficos

Gráfico 1: Proliferação celular relativa das células LNCaP após 48 horas de incubação com progesterona, determinada pelo ensaio MTT com um N=1. As barras representam a média e as linhas o desvio-padrão da respetiva média associada .....105

Gráfico 2: Proliferação celular relativa das células LNCaP após 48 horas de incubação com 5 $\alpha$ -Indoleprogesterona, determinada pelo ensaio MTT com um N=1. As barras representam a média e as linhas o desvio-padrão da respetiva média associada.....106



## Lista de Acrónimos

AA	Armazéns Avançados
ACSS	Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde
ADME	Assistência na Doença aos Militares
ADMG	Assistência na Doença aos Militares da Guarda
ADSE	Direção Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Função Pública
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AM1	Austin Model 1
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistentes Operacionais
AT	Auxiliar Administrativa
AUE	Autorização de Utilização Especial
CA	Conselho de administração
CAUL	Certificado de autorização de utilização de lote
CAUL	Certificado de autorização de utilização de lote
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CCF	Cromatografia Camada Fina
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHVNG/E	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho E.P.E.
CNP	Código Nacional de Produto
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
CPU	Unidade Central de Processamento
CTX	Citotóxicos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAS	Direção Geral das Atividades Económicas
DGS	Direção Geral da Saúde
DM	Diabetes Mellitus
16-DPA	Acetato de 16-desidropregnenolona
DPP-IV	Dipeptidil Peptidase IV
DT	Diretora-técnica
EC	Ensaio clínico
EP	Estupefacientes e psicotrópicos
EPI	Equipamento de proteção individual

FASSPIL	Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios
FGC	Formulário Galénico do Centro Hospitalar Vila Nova Gaia /Espinho E.P.E.
FGN	Formulário Galénico Nacional
FNHM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FP	Farmácia Popular
GCP	Boas Práticas Clínicas
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
ME	Medicamentos experimentais
MG	Medicamento Genérico
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MW	Micro-ondas
NP	Nutrição Parentérica
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial de Saúde
PC	Pedido de compra
PM3	Parameterized Model 3
PRM	Problemas Relacionados com os Medicamentos
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações adversas a medicamentos
Rf	Fator de Retenção
SAMS	Serviços de Assistência Médico-Social
SBC	Sindicato de Bancário do Centro
SDIDDU	Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
SF	Serviços farmacêuticos
TDT	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
UPC	Unidade de Preparação de Citotóxicos
UPNP	Unidade de Preparação de Nutrição Parentérica

# CAPÍTULO 1: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA HOSPITALAR

## 1. Introdução

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e considerando a necessidade da vertente teórica ser complementada com a prática, bem como o desenvolvimento de novos conhecimentos e competências, realizei o estágio em farmácia nos serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho E.P.E. (CHVNG/E). O presente relatório descreve e resume todas as atividades com que tive oportunidade de contactar durante o meu estágio. O farmacêutico hospitalar é um profissional de saúde habilitado com grau de especialista, com responsabilidade na utilização correta e racional dos medicamentos no hospital, e com formação para fornecer informações sobre o medicamento, a todos os outros profissionais de saúde. Este integra a equipa multidisciplinar de saúde hospitalar e, por isso, assume diversas responsabilidades permitindo, juntamente com os médicos e enfermeiros, uma terapêutica farmacológica adequada, melhorando o estado de saúde do doente e contribuindo para o aumento da duração e da qualidade de vida dos doentes. Ao longo do estágio, integrei a equipa farmacêutica na realização das suas funções, nas diferentes áreas, e são essas as atividades que descrevo ao longo deste relatório.

Para a realização deste relatório segui o “Manual da Farmácia Hospitalar” do INFARMED e o “Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospital” da Ordem dos Farmacêuticos, juntamente com toda a legislação vigente e com os manuais de procedimentos das várias áreas [1-3].

### 1.1. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho

O Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. (CHVNG/E) é um hospital central da região de Entre Douro e Vouga, criado na sequência da publicação do Decreto-Lei n.º 50-A/2007, de 28 de fevereiro de 2007, que resulta da fusão do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia com o Hospital Nossa Senhora da Ajuda (Espinho), com natureza de Entidade Pública Empresarial. O centro hospitalar, que apresenta uma lotação de 558 camas, conta com todas as valências básicas, intermédias, diferenciadas e praticamente todas as altamente diferenciadas, assumindo assim um perfil assistencial que lhe permite assegurar integralmente o funcionamento de um Serviço de Urgência Polivalente [4].

O CHVNG/E é constituído por 3 unidades distribuídas por dois concelhos vizinhos: em Vila Nova de Gaia localizam-se a unidade I (antigo Hospital Eduardo Santos Silva - Monte da Virgem) e a unidade II (antigo Hospital Comendador Manuel Moreira de Barros - junto ao Tribunal de Gaia) e em Espinho encontra-se a unidade III (antigo Hospital Nossa Senhora da Ajuda). A unidade I, composta por vários pavilhões, agrega a maioria das camas e meios

técnicos do CHVNG/E, incluindo a farmácia central dos SF. Nesta unidade, onde decorreu a quase totalidade do estágio, está implantada a prestação de cuidados em regimes de internamento, ambulatório, meios complementares de diagnóstico e a grande maioria das valências médico-cirúrgicas. A unidade II incorpora o serviço de ortopedia e o departamento materno-infantil, bem como uma farmácia satélite. Em Espinho, encontra-se a unidade III, que além das consultas externas possui a unidade de convalescença e a unidade de cirurgia de ambulatório, que centraliza grande parte deste regime de cirurgia praticado no centro hospitalar [5].

## **1.2. Os Serviços Farmacêuticos**

Os SF hospitalares constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar e têm por objeto o conjunto de atividades farmacêuticas, exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, que são designadas por “atividades de Farmácia Hospitalar”. O Regulamento geral da Farmácia Hospitalar, diploma que regulamenta a atividade farmacêutica hospitalar, surge com a publicação do Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. Este decreto, considerado um documento inovador a nível europeu, contempla princípios relevantes desta área de exercício profissional: estabelece a autonomia técnica dos SF, cria a carreira farmacêutica hospitalar, define as funções dos serviços e propõe a utilização do sistema do Formulário de Medicamentos e a existência da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

Os SF hospitalares são departamentos com autonomia técnica e científica, sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício. Além disso são o serviço que, nos hospitais, assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino. O farmacêutico hospitalar é o profissional que, habilitado com o grau de especialista, é responsável pela problemática do medicamento a nível hospitalar, possuindo diversas competências e assumindo diversas responsabilidades no que diz respeito ao circuito do medicamento. Assim o farmacêutico hospitalar é responsável pela organização, gestão, distribuição e informação, farmacotecnia, controlo de qualidade, farmacovigilância, ensaios clínicos em meio hospitalar, farmacocinética, farmácia clínica e cuidados farmacêuticos, formação e investigação científica sem esquecer o seu importante contributo com a participação em diferentes comissões [1].

### **1.2.1. Espaço físico e horário funcionamento**

Os serviços centrais dos SF, localizados na unidade I, estão organizados em função das diferentes áreas necessárias ao normal funcionamento destes serviços. Assim existem áreas individualizadas tais como a farmácia de ambulatório, a zona de receção e conferência, armazém central, áreas de produção ou a sala de ensaios clínicos (EC). Existe ainda uma farmácia satélite situada na unidade II. Os Serviços Farmacêuticos asseguram as suas funções

24 horas por dia, 7 dias por semana, mediante turnos. No horário das 8h até às 20h o serviço é assegurado por diversos profissionais, contudo no horário das 20h às 8h o serviço é assegurado apenas por um Farmacêutico [5].

### **1.2.2. Recursos humanos**

A necessidade de atualização e aquisição conhecimentos tornam determinante a presença do farmacêutico no hospital, como elemento indispensável e insubstituível nos cuidados de saúde. A direção dos SF hospitalares é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar, tal como disposto no Regulamento Geral da Farmácia Hospitalar [1]. Além deste farmacêutico a equipa dos SF do CHVNG/E é constituída por 15 Farmacêuticos, 16 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), 17 Assistentes Operacionais (AO), 3 Técnicas Administrativas e 1 Gestor que se articulam entre si nas suas diferentes funções, dentro do serviço e na instituição [5].

### **1.2.3. Sistema Informático**

Nos SF do CHVNG/E é utilizado um sistema de gestão integrada do circuito do medicamento (SGICM®), da responsabilidade da Healthcare Solution, S.A. (CPC-Glantt). O CPC permite o conhecimento rigoroso do perfil farmacoterapêutico dos doentes traduzindo-se num aumento da segurança, através da redução de erros de medicação e diminuição de riscos de interações. Esta aplicação permite uma racionalização da terapêutica e dos diversos *stocks* nos serviços proporcionando um controlo mais rigoroso de todos os custos e uma redução significativa de desperdícios. Este sistema revela-se muito útil na gestão de recursos económicos e de existências, no entanto, além desta gestão integrada de compras e armazenamento é também uma excelente ferramenta na prescrição, no registo terapêutico e na distribuição de medicamentos e outros produtos.

## **2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos**

### **2.1. Aprovisionamento**

Ao serviço de aprovisionamento e logística do CHVNG/E compete avaliar e proceder à aquisição de todos os bens, equipamentos, serviços e medicamentos, necessários à prossecução dos fins do hospital [6]. Este serviço gere todas as encomendas, interligando-se com os demais serviços de todo o hospital, incluindo os SF. A cooperação entre estes dois serviços garante o bom funcionamento do circuito do medicamento no que à gestão e aquisição diz respeito. Quando os SF pretendem adquirir um produto, geram um pedido de compra (PC) informático que, após autorização do responsável pelos SF, é encaminhado para o serviço de aprovisionamento. Os PC são efetuados através da listagem de indicadores de gestão, existindo um ponto de encomenda definido para cada produto farmacêutico, ou através do registo de faltas. Neste ponto ainda não existe uma encomenda formal ao

fornecedor, uma vez que o PC necessita ainda de uma nota de encomenda atribuída pelos serviços de aprovisionamento, bem como de um número de compromisso que é atribuído pelos serviços financeiros. Após a cabimentação financeira, o serviço de aprovisionamento faz uma encomenda formal a determinado laboratório, com a devida autorização do responsável do serviço de aprovisionamento ou do Conselho de Administração (CA), dependendo do valor.

## **2.2. Sistemas e critérios de seleção**

A seleção dos medicamentos é imprescindível para o bom funcionamento de um hospital e tem como objetivo promover o uso racional do medicamento, racionalizar os gastos otimizando os recursos disponíveis. A seleção dos medicamentos a adquirir baseia-se no Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) e nas suas adendas.

### **2.2.1. Formulário Hospitalar Nacional Medicamento**

O FHNM é uma publicação orientadora que traduz a escolha seletiva, efetuada por peritos, perante uma larga oferta de medicamentos, de valor variável, e muitas vezes resultante apenas de uma indústria comercialmente agressiva. Este formulário destina-se aos profissionais de saúde que exercem a sua atividade em meio hospitalar e a sua filosofia passa por incluir os medicamentos necessários a uma terapêutica adequada à generalidade das situações hospitalares. Não é, contudo, um instrumento coercivo da prescrição, pois a não inclusão de determinado medicamento é sempre passível de correção casuística [7].

O Despacho n.º 13885/2004, de 25 de Junho, determina o carácter vinculativo do FHNM e a obrigatoriedade da sua utilização por parte dos prescritores nos hospitais, definindo que em regra, apenas devem ser utilizados a nível hospitalar, no âmbito do Serviço Nacional de Saúde, os medicamentos que constem no FHNM. O mesmo despacho especifica ainda que a utilização em cada hospital de medicamentos não constantes do FHNM depende da respetiva inclusão em adenda àquele Formulário, a aprovar nos termos do Despacho n.º 1083/2004 (2.ª série), de 1 Dezembro de 2003. A elaboração, revisão e atualização do Formulário é atribuída a um órgão consultivo da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) - a Comissão do Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento, tal como consagrado no Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro, que aprova a lei orgânica do INFARMED [8-10].

No FHNM cada grupo farmacoterapêutico constitui um capítulo com uma introdução onde são resumidas as características dos medicamentos escolhidos, suas indicações e riscos, e uma listagem distribuída por subgrupos, onde se incluem os medicamentos selecionados, rejeitando alternativas sem acréscimo de mais-valia terapêutica. O formulário possui ainda uma chamada de atenção para determinados fármacos de prescrição limitada, a serem autorizados pelas CFT de cada hospital. A razão desta limitação deve-se a um conjunto de circunstâncias que se podem verificar para determinado medicamento: indicações muito restritas e especializadas, potencial elevado de efeitos adversos, exigindo uma rigorosa farmacovigilância, e custo elevado. Além disso, diversos medicamentos, indispensáveis em

certas terapêuticas, por não possuírem Autorização de Introdução no Mercado (AIM), carecem de uma Autorização de Utilização Especial (AUE). Assim, a utilização do FHNM promove uma melhoria da qualidade da prescrição e da qualidade dos cuidados ao doente, bem como uma prescrição custo-efetiva e previne o uso desnecessário de medicamentos novos e/ou mais caros e de benefício duvidoso. Contudo a sua utilização assenta num modelo de decisão restrito que exclui doentes e prestadores de cuidados, limitando a liberdade de decisão terapêutica [7].

### **2.3. Sistemas e critérios de aquisição**

A aquisição de produtos farmacêuticos pode ser realizada através de diferentes processos:

#### **2.3.1. Catálogo de aprovisionamento público da Administração Geral do Sistema de Saúde (ACSS)**

O catálogo de aprovisionamento público de saúde (ACSS) é um instrumento facilitador da aquisição de bens e serviços, através de contratos públicos de aprovisionamento. O catálogo seleciona os fornecedores com melhores propostas através de concurso público e está disponível na internet. Este catálogo tem como objetivo simplificar as aquisições das instituições e serviços do SNS, desburocratizar os procedimentos de aquisição, garantir a transparência nas compras, ao assegurar uma efetiva concorrência entre fornecedores e garantir uma maior eficácia na gestão e controlo dos aprovisionamentos. O ACSS revela-se muito útil para a comparação de bens e serviços e para a aquisições de produtos farmacêuticos de grande consumo, permitindo abrir procedimento para adjudicar a compra de determinado produto em grandes quantidades. Quando um produto tem procedimento aberto todo o processo de aquisição é mais célere [11].

#### **2.3.2. Ajustes diretos/Negociação com consulta prévia/Concurso Público**

O ajuste direto é um processo de aquisição que possibilita a contratação de bens e serviços, sem a necessidade de concurso público. Um outro tipo de aquisição é a negociação direta com os laboratórios ou as consultas com os titulares de AIM. Paralelamente ao ACSS, a instituição pode fazer a aquisição através de concurso público limitado, lançado pelo serviço de aprovisionamento. Estes processos caracterizam-se por serem utilizados em produtos farmacêuticos requeridos em menores quantidades ou em produtos que não fazem parte do catálogo ACSS.

#### **2.3.3. Aquisição a farmácias comunitárias e pedidos de empréstimo**

Dois métodos de aquisição extremamente úteis, quando é necessário algum medicamento com urgência e que não existe *em stock*, são a aquisição a farmácias de venda ao público e os pedidos de empréstimo a outros hospitais. Em situações de rutura de *stock*

ambos os processos permitem disponibilizar o produto farmacêutico no próprio dia. No caso de pedidos de empréstimo é necessário contatar o hospital pretendido, enviar o pedido por fax e registar o mesmo em arquivo, bem como agendar a sua devolução.

#### **2.3.4. Aquisição de medicamentos que necessitam de autorização de utilização especial (AUE)**

Quando determinados medicamentos imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, não tenham equivalentes em Portugal e não apresentem alternativa terapêutica, estes podem ser adquiridos através de AUE. O mesmo se aplica a qualquer medicamento que seja necessário para dar resposta à propagação de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos ou de radiação nuclear, suscetível de causar efeitos nocivos. A utilização especial de medicamentos reveste-se de carácter excecional e carece de autorização prévia a conceder pelo INFARMED, ao abrigo do disposto no artigo 92.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, observados os requisitos e condições definidas no regulamento aprovado pela Deliberação n.º 105/CA/2007, em 1 de Março de 2007. Assim, o INFARMED pode autorizar a utilização de medicamentos com benefício clínico bem reconhecido que não possuam AIM em Portugal ou autorização de importação paralela, mas que possuam AIM em país da União Europeia ou ainda de medicamentos com provas preliminares de benefício clínico, nomeadamente, não possuindo AIM em qualquer país, disponham de provas experimentais preliminares, nomeadamente resultados de EC iniciais, que façam pressupor a atividade do medicamento na indicação clínica em causa. O pedido de AUE é feito ao INFARMED pelo diretor clínico do hospital, após autorização do CA, sob proposta fundamentada do diretor do serviço que se propõe a utilizar o medicamento, e um parecer positivo da CFT [12, 13].

#### **2.3.5. Aquisição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos**

Todo o circuito que envolve medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos (EP) é efetuada por farmacêuticos, de acordo com a legislação em vigor, nomeadamente o Decreto-Lei n.º15/1993, de 22 de Janeiro, bem como os Decretos Regulamentares n.º61/1994 e n.º28/2009, de 12 de Outubro e a Lei n.º 13/2012, de 26 de março, que regulamentam o primeiro. Os SF para poderem adquirir qualquer substância ou medicamento que conste das tabelas I a IV anexas ao Decreto-lei n.º15/93 têm de solicitar uma autorização ao INFARMED. Assim, o Farmacêutico, a exercer funções nesta área, deve efetuar os PC, com base não só em indicadores de gestão como também na média, ou aumento, de consumo de determinado medicamento, de forma a evitar ruturas de *stock*. Estes pedidos têm de ser validados pelo diretor do serviço, que irá preencher um formulário de requisição denominado Anexo VII (Anexo I) da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho, que permite a requisição de substâncias presentes nas tabelas I, II, III e IV, com exceção da II-A [14-18]. No que diz respeito à aquisição de metadona, esta segue moldes excecionais, uma vez que os custos são suportados

na totalidade pelo Instituto da Droga e Toxicodependência - IDT I.P. Assim, os pedidos de aquisição são enviados ao à delegação regional do Norte do IDT e a metadona é adquirida sem qualquer tipo de encargos por parte do CHVNG/E.

## **2.4. Receção e conferência de produtos adquiridos**

A receção de encomendas é feita por AO numa área específica para tal, a área de receção, que possui um cais exterior de acesso, junto ao exterior da Farmácia, bem como acesso aos armazéns dos SF. Concluída a receção, um TDT inicia a conferência, qualitativa, quantitativa, técnica (lote, validade e cumprimento das condições de armazenamento), dos produtos farmacêuticos rececionados com a guia de remessa. A finalização deste procedimento ocorre com a conferência administrativa, em que uma auxiliar administrativa (AT) compara a guia de remessa com a nota de encomenda de modo a verificar se o pedido está completo e também regista a entrada dos artigos no sistema informático, passando estes a figurar do stock informático. Este procedimento é válido para a maioria dos produtos, contudo existem algumas exceções, tais como:

- a) As encomendas de EP são rececionadas e conferidas, exclusivamente, por um farmacêutico e de seguida essa conferência é verificada por um segundo farmacêutico que assina, data e tira uma cópia da guia de remessa, que deve ser numerada (numeração sequencial dos EP) e entregue, original e cópia, à AT para que esta proceda à entrada da medicação.
- b) Os derivados do plasma humano têm, obrigatoriamente, de possuir um certificado de análise. Assim, o farmacêutico além de conferir, confirmando os produtos recebidos pela guia de remessa e depois comparando com a nota de encomenda, deve também confirmar a presença de um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) (Anexo II), para cada lote de medicamentos derivados do plasma humano recebido e arquivá-lo, sendo este depois necessário aquando da dispensa destes medicamentos.
- c) Medicamentos experimentais (ME), ou seja, medicamentos relativos a EC são rececionados por um AO, que anota a hora de receção de receção e de imediato encaminha a medicação para o setor de EC, informando um dos farmacêuticos da equipa de EC. O farmacêutico dá então início ao processo de receção e conferência, o qual implica o preenchimento do Formulário de “Receção e Conferência de Medicação de Ensaio Clínico” [2, 3].

## **2.5. Armazenamento**

Após a receção de encomendas efetivada, é necessário armazenar a medicação, com base na sua natureza e critérios de conservação. O armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos deve ser feito de modo a garantir as condições necessárias de espaço, luz, temperatura, humidade e segurança dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos. A necessidade de serem mantidas condições adequadas

de armazenamento define uma monitorização contínua da temperatura e humidade através do sistema VIGIE®, um sistema sem fios que consiste em vários termo higrómetros que monitorizam continuamente as condições de armazenamento e emitam alertas quando necessário. As condições ambientais gerais devem corresponder a uma temperatura máxima de 25 °C, humidade inferior a 60% e proteção da luz solar direta. Os produtos refrigerados devem ser armazenados a uma temperatura entre 2-8 °C, em local isento de humidade. Assim, os produtos de frio, medicamentos urgentes, ME, EP são os primeiros a ser armazenados e os medicamentos que não necessitam de condições especiais de armazenamento são colocados, no armazém central que está sob condições ambientes adequadas [2, 5].

Existem no CHVNG/E diferentes armazéns centrais de farmácia, entre os quais: Armazém Farmácia da Unidade II (F2), armazém Central (F3), armazém Farmácia de Ambulatório (F4) e RFID (F9), armazém de Citotóxicos (F5), armazém de soros (situado nas instalações do aprovisionamento) (F7) e o armazém Estupefacientes e Benzodiazepinas (F8). Todos os armazéns têm registos de temperatura e humidade que permitem monitorizar continuamente estes parâmetros. Em cada armazém, os produtos encontram-se dispostos alfabeticamente e por designação comum internacional (DCI), em local identificado pelo código de barras com exceção de alguns casos como os derivados do plasma humano, os medicamentos de uso oftálmico, desinfetantes e produtos de contraste radiológico, que possuem um sistema de arrumação próprio. Os produtos farmacêuticos que exijam condições especiais de armazenamento são armazenados de modo a estarem em conformidade com as condições requeridas, nomeadamente: EP estão armazenados numa sala própria, de acesso restrito, onde se encontram dois cofres para armazenar EP e um armário para benzodiazepinas, os ME são armazenados na sala de EC, que possui acesso restrito, bem como controlo individualizado de temperatura e humidade. Os produtos da nutrição parentérica (NP) são armazenadas na sala de apoio à NP, os medicamentos citotóxicos são armazenados na sala da farmácia Oncológica, separados da restante medicação, em armários e frigoríficos devidamente identificados e os injetáveis de grande volume são colocados em local separado do armazém central, tal como especificado na Portaria n.º53/71. Os gases medicinais estão armazenados em local próprio, isolado, assim como os inflamáveis (alguns armazenados num armário corta-fogo e outros em edifício próprio, separado da farmácia).

O armazenamento é realizado segundo o princípio “primeiro a expirar, primeiro a sair”, por um AO, identificando os produtos com validade inferior ou colocando-os na frente das prateleiras, deixando os produtos com prazo de validade mais longo mais atrás. Os produtos termolábeis que exigem conservação no frio são armazenados em frigoríficos, que possuem um controlo e registo de temperatura permanente e sistema de alarme automático que é acionado quando as temperaturas saem do intervalo de 2 a 8°C. A verificação da validade dos produtos farmacêuticos e medicamentos é fundamental para evitar eventuais desperdícios ou ruturas inesperadas de stocks, por prazos de validade expirados. Assim, é efetuado um controle mensal nos SF, quando existem validades expiradas deve ser reavaliada

a situação pois pode ser sinal de diminuição de consumo, de falhas no processo de armazenagem ou compras em quantidades excessivas. Todos os medicamentos que se encontram com o prazo de validade expirado ou se estão danificados são transferidos para o armazém Q1/(F3) - Quarentena. Quando se deteta atempadamente tenta-se o consumo por outros serviços ou hospitais ou a sua devolução ao laboratório fornecedor. Normalmente é feito um pedido de devolução para crédito ou troca ao laboratório fornecedor, se não for possível efetua-se o abate do produto em questão. Neste âmbito procedi ao armazenamento de alguns medicamentos, à conferência de prazos de validade, bem como a transferências entre os diferentes armazéns do serviço [19, 20].

### **3. Sistemas de distribuição de medicamentos**

A distribuição de medicamentos é uma função dos SF que, com metodologia e circuitos próprios, torna disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta, para cada doente e todos os doentes do hospital. Todo o sistema de distribuição de medicamentos inicia-se com uma prescrição médica. Por confronto com os métodos clássicos de distribuição de medicamentos, vê-se surgir nos hospitais portugueses, a distribuição individual diária em dose unitária associada à prescrição informatizada, permitindo um rápido acesso ao perfil farmacoterapêutico do doente, bem como uma mais adequada intervenção farmacêutica. A distribuição de medicamentos tem como principais objetivos: assegurar a validação e o cumprimento da prescrição, a diminuição dos erros associados à dispensa e administração, a racionalização da distribuição dos medicamentos e dos custos com a terapêutica, a monitorização terapêutica e o cumprimento dos procedimentos e normativos legais relativos a recursos humanos, instalações e equipamentos, processos organizacionais e técnicos. Na distribuição de medicamentos a nível hospitalar, nomeadamente no CHVNG/E, devem ser consideradas:

1. A distribuição a Doentes em regime de internamento:
  - 1.1. Sistema de Reposição de Stocks Nivelados - Distribuição Clássica ou Tradicional
  - 1.2. Sistema de Distribuição em Dose Unitária e/ou Individual
2. A distribuição a Doentes em regime de ambulatório
3. A dispensa de medicamentos sujeitos a legislação restritiva, como:
  - 3.1. EP
  - 3.2. Hemoderivados
  - 3.3. Medicamentos de justificação

Como nem sempre é viável a distribuição de medicamentos em dose unitária, existem alternativas de distribuição de medicamentos que poderão coexistir, isto é, duas ou mais variantes do sistema de distribuição tradicional, que se complementam [2, 3, 21].

### **3.1. Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (SDIDDU)**

O despacho conjunto dos Gabinetes dos Secretários de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 30 Dezembro de 1991, publicado no Diário da Republica n.º23 - 2ª série de 28 de Janeiro de 1992, converte em imperativo legal, o sistema de distribuição de medicamentos, que anos de experiência e reflexão continuam a demonstrar como sendo o mais seguro e eficaz: SDIDDU. Para os serviços clínicos cujas características particulares demonstrem não ser adequada a distribuição de medicamentos por este sistema, deverá adotar-se o método que melhor garanta os objetivos pretendidos, eficácia e segurança. A distribuição de medicamentos em sistema de dose unitária é um sistema que assegura a distribuição de medicamentos por doentes em doses unitárias para um período de 24h, com a exceção dos fins-de-semana, e surge como um imperativo de aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes, racionalizar melhor a terapêutica e reduzir os desperdícios. Todas as prescrições médicas têm de ser revistas, validadas, pelo farmacêutico durante a elaboração do perfil farmacoterapêutico e qualquer questão relacionada com a prescrição médica tem de ser resolvida de imediato com o prescritor. Deverá existir um contato saudável entre o farmacêutico e o médico prescritor no sentido de esclarecer possíveis dúvidas de prescrição ou mesmo para alertar para possíveis erros.

No CHVNG/E está implementado um sistema de prescrição eletrónica que, neste momento, abrange 30 serviços de internamento distribuídos pelas três unidades, facilitando o processo de prescrição e a validação. O médico faz a prescrição médica através da aplicação SAM - Sistema de Apoio ao Médico que tem ligação à aplicação SGICM/Glittt, à qual se segue, o processo pelo qual o farmacêutico confirma a revisão da prescrição médica, a validação farmacêutica. Esta assegura que a prescrição é completamente entendida, que é viável técnica e temporalmente e que cumpre as regras de prescrição. A avaliação de cada prescrição médica (Anexo III) deverá ter uma abordagem global tentando detetar possíveis erros de medicação: doses inadequadas ou ambíguas, frequências desajustadas, medicamentos incorretos, duplicação terapêutica, medicamentos em rutura nos serviços Farmacêuticos e interações. Os medicamentos prescritos que não pertencem ao FHNM, ou à Adenda aprovada em CFT, bem como aqueles que pertencem ao FHNM mas necessitam de justificação, para que possam ser distribuídos necessitam de aprovação, por parte da CFT, dos respetivos formulários de justificação do uso do medicamento. Uma vez validadas as prescrições pelo Farmacêutico, é gerado um mapa de distribuição por doentes ou por medicamento, onde está especificada a medicação a preparar, manualmente, pelos TDT's. Estes preparam a medicação em malas com gavetas individuais, devidamente identificadas [20].

Os TDT's agem assim como um segundo filtro de possíveis erros de prescrição, devendo informar o farmacêutico de qualquer inconformidade detetada. Existem dois

horários de distribuição da medicação, um às 15h e outro às 20h, o que facilita o trabalho de preparação das malas, podendo-se dividir a preparação em dois turnos. Cada mapa gerado é válido por 24h. Aquando da preparação de uma nova mala, verifica-se a devolução da medicação das 24h anteriores que não foi administrada e, caso se detete alguma incoerência ou dúvida o serviço deve ser contactado. No que às funções inerentes ao SDIDDU diz respeito, tive oportunidade de proceder à geração de mapas de distribuição e preparação das malas, bem como a oportunidade de acompanhar o processo de validação e o esclarecimento de dúvidas relativas a dosagem e indicações terapêuticas recorrendo às bibliotecas bibliográficas *on-line* de que o hospital dispõe, nomeadamente o UptoDate®. Tive ainda a oportunidade de participar numa ação de formação, com a Dra. Aida, sobre validação farmacêutica [2, 3, 22].

### 3.2. Distribuição Clássica ou Tradicional

O sistema de distribuição tradicional, o primeiro a ser instituído a nível hospitalar, consiste na distribuição de produtos farmacêuticos, mediante a requisição de um enfermeiro-chefe, ou por um enfermeiro por ele designado, de um determinado serviço aos SF. Essas requisições dão origem a uma distribuição grossista de medicação que sai do *stock* informático e passa a estar disponível nos serviços, impossibilitando um controlo de existências em tempo real no sistema informático, além disso impossibilita a verificação e validação farmacêutica da prescrição médica. Acresce a isto o facto de a acumulação de *stock* poder dificultar a verificação dos prazos de validade que pode levar a desperdício de recursos. Este sistema engloba também a distribuição de medicamentos por reposição de *stocks* nivelados (armazéns avançados (AA)), isto é, em cada serviço existe um *stock* pré-definido, qualitativa e quantitativamente, cuja gestão e manutenção é da responsabilidade dos SF.

No CHVNG/E, a área de distribuição clássica está sempre à responsabilidade de um farmacêutico. Além disso, o farmacêutico responsável por esta área tem ainda a seu cargo parte da área de aquisição e receção de produtos, sendo responsável por efetuar PC com base em indicadores de gestão e nas faltas registadas, requisitar e ceder empréstimos a outros Hospitais, bem como efetuar o respetivo pagamento. Está ainda sob a sua responsabilidade a validação das justificações de medicamentos sujeitos a justificação, a realização de inventários periódicos e a distribuição dos derivados do plasma humanos.

Os serviços de consulta externa, a unidade de convalescença e o hospital de dia efetuam o pedido informaticamente pelo serviço, requisitando livremente todos os medicamentos e quantidades que necessita, pedido este que é posteriormente satisfeito pelos SF e é efetuado um consumo ao serviço. Outros serviços fazem a requisição de forma semelhante, mas tendo por base uma lista limitada de medicamentos, pré-definida. Aquando da minha passagem por esta área tive oportunidade de satisfazer várias requisições, preparando os produtos requisitados e colocando-os em saco devidamente identificado com o

serviço a que destina. A determinadas horas os AO encarregam-se de transportar os produtos para os serviços requisitantes [20].

### **3.2.1. Distribuição de medicamentos por reposição de *stocks* por níveis (Armazéns Avançados)**

Neste sistema de distribuição de medicamentos, cada serviço define previamente, conjuntamente com os SF, um *stock* com os medicamentos e outros produtos farmacêuticos que necessitam no seu serviço. O pedido para reposição do *stock*, é feito pelo enfermeiro-chefe do serviço, é validado pelo farmacêutico e depois aviado por um TDT. Os medicamentos do *stock* pré estabelecido, qualitativamente e quantitativamente, possuem um nível máximo e mínimo definido para cada medicamento. A Farmácia é responsável por gerar o pedido diário, pelos níveis máximos ou mínimos, consoante o acordo com o serviço clínico em questão. A reposição é efetuada pelo TDT e arrumado nos armazéns dos serviços por um AO dos SF, em dias previamente estabelecidos para cada serviço. De salientar que, normalmente, os TDT utilizam o Kardex®, um sistema de armazenamento centralizado e semi-automático, gerido por um *software* e composto por um armário controlado electronicamente, para efetuar a reposição dos AA [20].

A maioria dos serviços possui AA, verificando-se uma tendência para que todos os serviços passem a usufruir deste sistema de distribuição. Este sistema tem como principal vantagem permitir um maior controlo sob as existências em cada serviço, uma vez que, quando algum produto é retirado do *stock*, para ser administrado, deve ser efetuado um consumo ao doente, ficando assim registado todo o percurso do medicamento. Neste âmbito assisti e realizei as diferentes variantes deste tipo de distribuição e tive oportunidade de repor *stocks* de vários serviços a níveis máximos, utilizando o Kardex®.

### **3.3. Pyxis Medstation®**

Ao nível da distribuição de medicamentos, tem surgido a necessidade de adaptação a novos conceitos de trabalho. Utilizando as novas tecnologias, reduz-se a possibilidade de erros de medicação, garante-se qualidade, rentabiliza-se os recursos humanos, reduz-se o capital imobilizado, e melhora-se a eficácia. Uma destas novas tecnologias é o Pyxis Medstation®, um sistema de distribuição semi automatizado, onde estão armazenados fármacos pré-estabelecidos pelos serviços clínicos e farmacêuticos. No CHVNG/E existem 2 serviços que possuem Pyxis®: a UCICT e o internamento Psiquiatria. Este sistema é composto por um terminal informático instalado na farmácia, onde se pode verificar os níveis de *stock* de todos os medicamentos, e por um equipamento automatizado de distribuição de medicamentos com vários compartimentos, com vários níveis de segurança (mínimo, médio e máximo). O equipamento automatizado presente no serviço (Anexo IV) regista o utilizador, bem como todos os movimentos efetuados. No nível de segurança mínima, o utilizador tem acesso a todos os medicamentos existentes na gaveta. Nas gavetas de segurança intermédia, o utilizador apenas tem acesso ao compartimento do medicamento registado. As gavetas de

segurança máxima, normalmente reservada a EP, apenas permitem o acesso à medicação registada para administração, bem como apenas ao número exato de unidades necessárias.

Após validação da prescrição por parte do farmacêutico, o enfermeiro acede ao sistema através de registo biométrico, ficando com acesso imediato à listagem de medicamentos prescritos para cada doente. Quando os enfermeiros retiram a medicação do Pyxis® os consumos são automaticamente gerados ao doente, permitindo um controlo mais apertado sobre os medicamentos, e as quantidades, que vão ser administrados aos doentes a que foram prescritos. Diariamente é feita a verificação dos níveis de *stock* e como existe uma interligação entre a aplicação informática CPC e o Pyxis®, a reposição é efetuada pelos níveis gerados pela CPC. Ao efetuar a satisfação do pedido, há uma transferência para um armazém virtual (armazém de transição). Os medicamentos entram nos armazéns dos serviços quando é efetuada a entrada nos Pyxis®. Este é, normalmente, reposto a máximos, estando a reposição da medicação de uso geral a cargo dos TDT e os medicamentos sujeitos a controlo, EP, a cargo dos farmacêuticos. De realçar que tive oportunidade de acompanhar Farmacêuticos e TDT na reposição dos Pyxis® e ainda enfermeiros a utilizarem o sistema [20].

### **3.4. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório**

A dispensa de medicamentos a doentes em regime ambulatório, por parte dos SF hospitalares, surge da necessidade de vigilância e controlo de determinadas patologias crónicas, e terapêuticas prescritas em estabelecimentos de cuidados de saúde diferenciados. Esta vigilância e controlo são exigidos pelas características próprias das patologias, pela potencial carga tóxica dos fármacos utilizados e também, muitas vezes, pelo seu elevado valor económico. Além disso a distribuição em Ambulatório apresenta várias vantagens, como a redução dos riscos e custos relacionados com o internamento permitindo que número significativo de doentes possa fazer, ou continuar, os seus tratamentos em ambiente familiar [2, 3].

No CHVNG/E a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é feita por dois farmacêuticos hospitalares, apoiados pelo sistema informático, em instalações reservadas. A distribuição de medicamentos em ambulatório é efetuada para períodos máximos de 1 mês, à exceção de doentes em diálise peritoneal, cuja cedência é feita para 2 meses, doentes oncológicos em hormonoterapia, cuja dispensa é efetuada para 2 ou 3 meses e ainda situações devidamente justificadas e autorizadas pela CFT para períodos mais longos. A dispensa de medicamentos em ambulatório engloba a dispensa gratuita onde se incluem os medicamentos abrangidos, e os não abrangidos, pela legislação e a venda de medicamentos, que se torna possível quando em situação de emergência individual ou coletiva, se apure não haver no mercado local os medicamentos necessários. Para tal é necessário que o doente traga consigo uma receita com três carimbos de farmácias comunitárias diferentes com a indicação de que o medicamento em questão se encontra esgotado. A farmácia de ambulatório pode distribuir medicamentos de “uso exclusivo hospitalar” bem como outro tipo

de medicação que possua suporte legal para a sua dispensa gratuita. A cedência de medicamentos efetuada não é só para doentes com patologias contempladas pela legislação mas também para situações devidamente autorizadas pelo CA. Independentemente da existência ou não de legislação de suporte há determinadas patologias e/ou fármacos que carecem de autorização caso a caso, com parecer da CFT e/ou CA.

Existem 4 sistemas distintos de distribuição de medicação, gratuita a doentes em regime de ambulatório:

1. *Diretamente aos doentes*

1.1. *Abrangidos por legislação (ver anexo V)*

1.2. *Não Abrangidos por legislação (ver anexo VI)*

2. *“Toma de Observação Direta” (TOD)*

Quando os doentes de VIH não cumprem a terapêutica ou possuem infeções associadas, como por exemplo Tuberculose, deixam de estar autorizados a levantar a medicação para um período mensal, devendo deslocar-se diariamente ao Hospital de Dia para efetuarem uma TOD, garantindo a adesão à terapêutica

3. *Hospitais de Dia*

A distribuição é efetuada para o episódio de hospital de dia correspondente à administração.

4. *Cirurgia de Ambulatório*

De acordo com a legislação em vigor são distribuídas formulações orais sólidas de medicação analgésica até aos 5 dias de pós-operatório.

No ato de atendimento, o Farmacêutico deve disponibilizar ao doente toda a informação sobre o medicamento de uma forma correta e individualizada por forma a permitir a adesão à terapêutica e utilização racional da mesma. Através do programa informático (CPC), o Farmacêutico acede a informação importante que auxilia no processo de atendimento, nomeadamente o histórico de levantamentos de medicação por parte do doente, reações alérgicas, modo de administração do medicamento, posologia. O Farmacêutico deve ainda estar atento a possíveis reações adversas. Uma particularidade da farmácia de ambulatório do CHVNG/E é a obrigatoriedade de apresentação da Guia de Tratamento por parte de doentes de VIH. O farmacêutico responsável por esta área, mensalmente, faz um inventário aos medicamentos de maior impacto económico, efetua gestão do *stock* e elabora PC de medicamentos para o ambulatório. Também mensalmente, o receituário que necessita de ser faturado é verificado e enviado aos serviços financeiros. Existem doentes que se deslocam à farmácia de ambulatório para devolver a medicação, situação muito comum em doentes insuficientes renais crónicos que avançam para a terapia de substituição renal, como a hemodiálise. Nestes casos, o farmacêutico deve verificar a validade, analisar a integridade da medicação e confirmar as condições de conservação especialmente no caso de medicamentos sujeitos a refrigeração.

### 3.4.1. Sistema de Identificação por Radiofrequência (RFID)

A Farmácia de Ambulatório do CHVNG/E encontra-se equipada com sete armários (Anexo VII) fechados cujo acesso é restrito e personalizado e faz-se através de cartões ou pulseiras equipados com tecnologia RFID. Além do acesso restrito estes armários têm a particularidade de detetar qualquer movimento, de entrada ou saída dos armários, devido a etiquetas que transmitem um sinal às antenas RFID presentes nos armários, indicando a sua localização e inventário constantes. Com o sistema RFID os erros humanos são minimizados graças à rastreabilidade de todo o processo desde o acondicionamento até à dispensa do medicamento. O sistema de identificação por Radio Frequência também é constituído por duas estações de conferência, localizadas nos postos de atendimento (Anexo VIII) e existem também frigoríficos, sendo que um desses frigoríficos se encontra equipado com tecnologia RFID para acesso restrito com pulseira e cartão, no entanto não efetua deteção aquando da saída ou entrada de medicamentos tal como acontece com os armários.

Uma etapa essencial para que todo o circuito de distribuição em ambulatório funcione é o acondicionamento da medicação nos armários RFID, e processa-se do seguinte modo: após receção de um medicamento de ambulatório, a administrativa dá entrada desse mesmo medicamento para o armazém de ambulatório (F4), e o Farmacêutico efetua uma transferência direta do armazém F4 para o armazém de RFID ambulatório (F9). Antes de dar a entrada nos armários, é necessário imprimir as etiquetas RFID e etiquetar todos os medicamentos, processo que é realizado pelo AO sob supervisão do Farmacêutico. As etiquetas contêm o nome do medicamento, o lote, a validade bem como o número de unidades por embalagem e emitem o sinal RFID que é captado pelas antenas e estações de conferência. Quando estive na Farmácia de ambulatório pude assistir e ajudar no acondicionamento da medicação e ainda tive oportunidade de efetuar atendimentos, o qual se inicia com a apresentação do cartão do cidadão por parte do doente, segue-se a verificação: da prescrição (*online*) ou transcrição da mesma quando em formato papel, do histórico do doente, da data do último levantamento, analisando possíveis alterações ou erros de prescrição ou incumprimentos da terapêutica. Uma vez dada a saída informática da medicação no sistema, automaticamente, surge um ecrã relativo ao sistema RFID que indica qual o armário em que o medicamento se encontra, o qual é aberto com um cartão/pulseira identificativo. Assim que medicação é retirada e porta do armário é fechada, inicia-se a primeira conferência, após a qual, a medicação é colocada numa estação de conferência que inicia a segunda conferência, comparando a medicação colocada nesta estação com a medicação indicada na prescrição médica, através de sinais de radiofrequência fornecidos pela etiqueta identificativa. Após esta confirmação o farmacêutico verifica também se a quantidade identificada é a mesma que verdadeiramente foi dispensada, dando por terminada a dispensa. Este sistema garante rastreabilidade e maior segurança na distribuição da medicação de ambulatório. Aquando da minha passagem por esta área, tive também oportunidade para preparar a medicação destinada à TOD.

## **3.5. Distribuição de Medicamentos sujeitos a controlo especial**

### **3.5.1. Distribuição de medicamentos contendo estupefacientes e psicotrópicos**

Os medicamentos EP estão sujeitos a legislação especial, nomeadamente, o Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro, que estabelece o “Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos”, bem como a Lei n.º 45/96, de 22 de janeiro, os Decreto Regulamentares n.º 61/94, n.º28/2009, de 12 de Outubro, e a Lei n.º 13/2012, de 26 de março, que alteram e regulamentam o Decreto-Lei acima descrito. A necessidade de legislação especial prende-se com as características específicas dos EP, isto é, são fármacos que atuam no sistema nervoso central, alguns têm janela terapêutica estreita, e condicionam dependência psíquica, física, bem como fenómenos de tolerância, e portanto são passíveis de conduzir a abusos no seu consumo. Assim, todo o circuito de EP está dependente de farmacêuticos.

No CHVNG/E, os EP são armazenados em dois cofres numa sala própria, de acesso restrito, e a distribuição dos EP contempla a distribuição clássica, incluindo AA, bem como distribuição para Pyxis®. A distribuição tradicional só é possível quando o Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho (modelo n.º 1509 da INCM) (Anexo IX), está devidamente preenchido com: o serviço requisitante e a assinatura legível do diretor do serviço, o medicamento requisitado, a forma farmacêutica e dosagem, o nome do doente e a quantidade total requisitada. Uma vez verificado o correto preenchimento do Anexo X, o farmacêutico responsável pela área coloca os medicamentos requisitados em sacos individualizados para cada serviço e uma administrativa dá a saída informática dos medicamentos, gerando um n.º de consumo de medicamento que é anotado no Anexo X. De salientar que a satisfação de pedidos de EP são acompanhados por um registo de distribuição com numeração sequencial. Segue-se uma segunda conferência por um segundo farmacêutico que, após a análise e a verificação, assina o anexo X e coloca-o, juntamente com a medicação, na receção dos SF para que um AO do serviço requisitante efetue o transporte até ao serviço. Aquando do levantamento da medicação, o AO tem de assinar o Anexo X em local próprio, sendo o original arquivado nos SF e o duplicado segue para o serviço requisitante. A distribuição para a unidade III é muito semelhante à que ocorre para a unidade I, mas tem como particularidade a necessidade de o farmacêutico ter que, após verificar e assinar as requisições, fazer uma cópia dos anexos X e arquivar até à devolução dos anexos assinados. Os originais são enviados para a unidade III e serão devolvidas mais tarde já assinados. Alguns serviços, como a Medicina 3 e 4, a UCIM, a Cardiologia e a UCIC possuem AA de EP, assim para estes serviços, o farmacêutico responsável pela área consulta diariamente os pedidos dos serviços, que também possuem um modelo similar ao Anexo X, mas sob a forma digital, e elabora uma listagem informática, à qual segue a satisfação do pedido com dupla conferência. Para os serviços que dispõem de Pyxis® um farmacêutico verifica diariamente os *stocks* destes serviços, elabora uma listagem dos medicamentos que apresentem uma

quantidade inferior a 80% do stock máximo e efetua a distribuição dos medicamentos listados. Um segundo Farmacêutico confere toda a medicação, procede à transferência para o armazém do Pyxis® e efetua a reposição física dos mesmos nos respetivos serviços. Durante o estágio tive oportunidade de conferir várias requisições e acompanhar de perto todo o circuito de distribuição de EP [14-18, 20, 23].

### **3.5.2. Distribuição de derivados do Plasma humano**

Os medicamentos derivados do plasma humano (hemoderivados), como medicamentos sujeitos a controlo especial, encontram-se regulamentados no que concerne à sua requisição, distribuição e administração pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro (DR, 2.ª Série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000). O elevado controlo destes medicamentos é justificado pela sua natureza, uma vez que acarretam elevado risco de contaminação e consequente transmissão de doenças infecciosas. Assim, para permitir a adoção de uma metodologia adequada à investigação de eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica daqueles medicamentos e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue, estes produtos devem obrigatoriamente fazer-se acompanhar da cópia do certificado de autorização de utilização de lote (CAUL) emitido pelo INFARMED, a quem compete analisar e certificar os lotes, bem como proceder à libertação oficial de lotes de medicamentos de origem biológica.

Todas as atividades referentes à requisição, distribuição e administração de Hemoderivados têm de ser registadas no Modelo N.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda (Anexo X), sendo que este modelo é constituído por 2 vias - Via Farmácia e Via Serviço. A dispensa destes produtos só é realizada mediante a apresentação deste impresso devidamente preenchido pelo serviço requerente (Quadro A - identificação do médico e do doente; Quadro B - hemoderivado, dose/frequência, duração do tratamento e o diagnóstico/justificação clínica). Após validação o farmacêutico procede ao preenchimento do quadro C, que diz respeito ao registo de distribuição que contém o medicamento distribuído e as quantidades, a numeração sequencial do registo, lote, quantidade, laboratório de origem, número de CAUL. O farmacêutico assina a requisição e procede à sua distribuição, efetuando a saída informática e gerando um n.º de consumo que é anotado no original. É importante salientar que cada embalagem pertence apenas ao doente para o qual se requereu o medicamento, pelo que é imperativo que todas as embalagens que saem dos serviços farmacêuticos sejam etiquetadas com os dados do doente para o qual foram prescritas. Isto permite que, caso haja um problema com um dos lotes, todos os medicamentos sejam facilmente rastreados. Seguidamente um AO do serviço virá levantar a medicação, assinando o registo no campo respetivo. A Via Farmácia será arquivada nos SF enquanto a Via Serviço acompanha a medicação e será arquivada no processo do doente. Já no serviço, todas as administrações de derivados do plasma humano deverão ser registadas na Via Serviço. Caso o medicamento cedido não tenha sido administrado, este deve ser devolvido

ao SF juntamente com a via serviço e com registo de administração devidamente preenchido, referindo que não foi administrado [20, 24].

### **3.5.3. Distribuição de medicamentos extra formulário**

Como já referido, as prescrições hospitalares são feitas com base no FHNM e na adenda. No entanto existem situações em que será necessário recorrer a medicamentos que não se encontram no formulário ou na adenda. Nestes casos, o médico prescritor deverá preencher o formulário de “Justificação de Receituário de Medicamentos” (Anexo XI) no qual está indicado o nome do doente, o serviço requisitante e o medicamento requerido (forma farmacêutica, via de administração, posologia e duração prevista de tratamento) bem como o diagnóstico e a situação clínica que justifica o medicamento. O médico deverá também preencher este formulário quando o medicamento esteja identificado como sendo sujeito a justificação ainda que este pertença ao FHNM ou à adenda. Estes formulários de justificação são avaliados por um farmacêutico e, caso necessário, serão encaminhados para a Diretora dos SF ou para a CFT para que concedam a devida autorização. Se não for necessário enviar para a CFT, será a Diretora ou próprio farmacêutico a autorizar a justificação. Após a justificação estar autorizada o medicamento será distribuída pelo sistema de distribuição mais adequado ao serviço (distribuição clássica ou SDIDDU). Durante o estágio pude observar várias requisições de medicamentos não incluídos no formulário, bem como a sua avaliação e distribuição pelo farmacêutico da distribuição clássica [20].

## **4. Produção e controlo de medicamentos**

A área destinada à farmacotecnia na farmácia dos SF está organizada de forma a produzir preparações farmacêuticas seguras e eficazes em local e condições apropriadas, dirigidas a doentes individuais e específicos para uso imediato. Esta área subdivide-se em várias outras áreas, cada uma sob responsabilidade de um farmacêutico competente, que tem sempre por base as Boas Práticas na preparação de medicamentos [2, 3].

### **4.1. Manipulação galénica não estéril**

A prescrição e a preparação de medicamentos manipulados é regulada pelo Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril, que revê e reavalia as condições específicas a que deve obedecer a preparação e dispensa de medicamentos manipulados e deve ser orientada pelas boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia de Oficina e Farmácia Hospitalar, aprovadas pela Portaria n.º 594/2004, de 2 de Julho. As formas e fórmulas farmacêuticas que se encontram validadas para produção no CHVNG/E, constam no Formulário Galénico Nacional (FGN) e no Formulário Galénico do CHVNG/E (FGC), e o farmacêutico diretor técnico tem responsabilidade sobre todas as preparações de formas farmacêuticas não estéreis que se realizam nos SF [25, 26].

O CHVNG/E está equipado com laboratórios para a manipulação galénica não estéril, na unidade I e na unidade II, estando cada um enquadrado nas necessidades específicas de cada unidade. Embora a área se encontrasse em reestruturação à data do meu estágio, tive oportunidade de acompanhar a preparação de formas farmacêuticas líquidas na unidade I e de formas farmacêuticas sólidas na unidade II. É nesta última que se encontram os serviços de neonatologia e pediatria e a manipulação consiste sobretudo na adaptação da dosagem das especialidades farmacêuticas existentes no mercado a um doente em particular e reembalagem em papéis farmacêuticos. O Farmacêutico é responsável pela realização dos procedimentos, seja como manipulador, seja como supervisor de todos os processos de produção de um medicamento manipulado, e deve ter em conta a Deliberação n.º 1498/2004, de 7 de Dezembro, que define o conjunto de substâncias cuja autorização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida, bem como as condições dessa proibição e a Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro, que aprova a lista de equipamentos mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados. A documentação é parte integrante do sistema de qualidade dos medicamentos preparados e com o registo dos dados referentes às operações de preparação e controlo é possível reconstruir o histórico de cada preparação. Os documentos obrigatórios são: o registo dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida, o arquivo de boletins analíticos de todas as matérias-primas, referindo para cada uma o respetivo fornecedor, e uma ficha de preparação para cada medicamento manipulado produzido, que é preenchida durante a manipulação pelo operador, e assinada pelo mesmo e pelo farmacêutico supervisor. A estes documentos, no CHVNG/E acrescenta-se para cada preparação uma ficha técnica, que contém os procedimentos de preparação, informações específicas relevantes e bibliografia se aplicável.

Os medicamentos galénicos não estéreis são preparados na sequência de um pedido do serviço, manual ou informático, com a fórmula padronizada ou de uma prescrição médica de uma fórmula padronizada ou de uma fórmula magistral. Se pertencer ao FGC, a ficha de preparação encontra-se validada, e a produção consequentemente autorizada. Se não pertencer ao FGC, mas pertencer ao FGN terá de ser elaborada uma ficha de produção que será validada pela Diretora Técnica. Caso não pertença ao FGN, o médico prescriptor é contactado informando que a produção não poderá ser executada a menos que haja evidências científicas que comprovem método de produção, estabilidade microbiológica e físico-química. A produção pode ser executada por um farmacêutico ou um TDT, sempre com a supervisão de um farmacêutico, e o produto acabado é devidamente rotulado e colocado em saco com identificação do serviço e doente. Dada a reestruturação em curso na área, a maioria dos manipulados são adquiridos através de uma farmácia de oficina, mas tive oportunidade de assistir à preparação de uma solução de ácido acético a 4% [27-29].

## 4.2. Manipulação galénica estéril

### 4.2.1. Misturas para Nutrição Parentérica

A nutrição parentérica (NP) define-se como a introdução de nutrientes no corpo, sem a utilização do trato gastrointestinal, através de uma infusão intravenosa e fornece todos os elementos essenciais de uma alimentação normal. Esta via de nutrição artificial recorre a bolsas nutricionais e utiliza uma veia central ou periférica para administrar macro e micronutrientes, proporcionando o aporte nutricional necessário ao doente durante 24 horas. Quando se administram soluções com elevada osmolaridade usa-se a via central e recorre-se a um cateter venoso posicionado em veias de grande calibre. As via periféricas são usada para soluções com baixa osmolaridade e utiliza veias periféricas. As misturas para NP são adaptadas a cada doente, sendo preparadas em função do balanço azotado, do balanço hídrico, do ionograma, da patologia de base, das patologias secundárias, do peso e da terapêutica farmacológica instituída. Existem no mercado diversos laboratórios que comercializam bolsas de NP pré-cheias com composições, relações e qualidades padronizadas. Estas preparações têm a vantagem de apresentarem uma grande estabilidade à temperatura ambiente. Algumas delas contêm eletrólitos, apesar de nenhuma apresentar oligoelementos ou vitaminas na sua composição. A preparação das bolsas de NP deve ser feita garantindo que todas as medidas necessárias para manter as condições de esterilidade foram tomadas e que são feitas de acordo com as normas definidas para a produção de misturas estéreis em câmara de fluxo de ar laminar horizontal (CFLH) [2, 3].

No CHVNG/E existe uma Unidade de Preparação de Nutrição Parentérica (UPNP) que se encontra fisicamente isolada e independente dos restantes setores dos SF e está a cargo de um Farmacêutico. De forma a proteger os processos asséuticos, minimizando o potencial risco de contaminação decorrente da circulação de pessoas e materiais, a UPNP encontra-se separada nas seguintes áreas de trabalho devidamente delimitadas:

- Sala de nutrição parentérica: equipada com computador para conferência e validação de prescrições, bem como para realização de cálculos e elaboração de rótulos. Esta área é ainda utilizada para armazenar algum material estéril descartável, bolsas padronizadas e aditivos.

- Área de acesso à Antecâmara (Zona Negra): É uma zona não estéril onde se faz a troca de roupa pelo vestuário de circulação, colocando-se os elementos de proteção obrigatórios, nomeadamente (farda) túnica e calças, touca e cobre-pés, estes últimos são colocados imediatamente antes da passagem para a zona cinzenta. Deve utilizar-se uma solução alcoólica desinfetante nas mãos antes de entrar na área seguinte.

- Antecâmara (Zona Cinzenta): Esta zona é ainda uma zona não estéril, equipada com armários, para armazenar material necessário à preparação das bolsas, e com um lava-mãos, para a lavagem asséptica das mãos. Antes da lavagem coloca-se uma máscara cirúrgica e após a lavagem veste-se uma bata cirúrgica estéril descartável de mangas com punhos elásticos

ajustados e colocam-se luvas estéreis. Só após estes procedimentos se pode entrar na área de preparação.

- Área de Preparação (Área Limpa ou Área Branca): é uma zona estéril, com acesso condicionado a pessoal autorizado e devidamente equipado, e com pressão positiva em relação à antecâmara, impedindo assim a entrada de partículas.

Os nutrientes e/ou medicamentos que se utilizam na UPNP devem cumprir todos os requisitos de esterilidade e qualidade que a própria área exige. Qualquer material não estéril destinado à zona branca é previamente descontaminado com álcool a 70% na antecâmara, devendo optar-se sobretudo por material estéril descartável. Todo o material utilizado para a preparação é colocado num contentor vermelho para incineração, os invólucros do material descartável é colocado em sacos pretos o material não utilizado é guardado na antecâmara. Esta área está equipada com uma CFLH, onde se elaboram as nutrições parentéricas, que permite, devido à direção do fluxo, proteger a preparação de potenciais partículas e/ou microrganismos. Aproximadamente 30 minutos antes da utilização da CFLH, esta deve ser ligada e é limpa, com uma compressa estéril embebida em álcool a 70%, imediatamente antes e após ser utilizada. A limpeza é feita de cima para baixo e de trás para a frente diante, sempre na direção do fluxo laminar, sempre com sobreposição de campos. Na câmara devem estar no máximo três pessoas, mas apenas podem estar duas pessoas a trabalhar em simultâneo na CFL, devendo evitar-se a interrupção do trabalho. Esta área conta ainda com transferes de entrada e saída e bancadas e armários de material que permitem uma fácil limpeza.

- Área de controlo de produto acabado: Esta área está destinada ao embalamento das misturas preparadas e comunica com a área de preparação através de transfe. Aquando do embalamento deve-se verificar o rótulo e as condições de armazenamento.

Devido aos requisitos próprios da área, o procedimento de limpeza é extremamente cuidadoso. Diariamente quer a antecâmara, quer a câmara são limpas com água quente e detergente e desinfetadas com hipoclorito de sódio a 1%. Mensalmente é feita a limpeza das paredes até 1.80m e semestralmente é feita a limpeza de todas as paredes e teto com água e detergente. A equipa da UPNP é composta diariamente por um Farmacêutico, um TDT e um AO, e todo o pessoal envolvido na elaboração deste tipo de preparações além de ter que demonstrar competências para a correta manipulação de produtos estéreis também tem que contar com um estado de saúde compatível com as funções a realizar e deve estar isento de processos infecciosos ou lesões na pele. A elaboração de NP, que compreende a avaliação farmacêutica da prescrição, a realização de cálculos e preparação de rótulos, a manipulação e o controlo de qualidade e de armazenamento, dispensa e transporte, é da responsabilidade direta do Farmacêutico a cargo da área, que assume ainda a responsabilidade de adquirir e gerir os *stocks* de NP [30].

#### 4.2.1.1. Validação de Prescrições Médicas de Nutrição Parentérica

A dispensa de NP exige uma prescrição feita pelo Médico com apoio do Nutricionista, em impresso próprio devidamente preenchido. As prescrições de NP para adultos só necessitam de ser enviadas aos SF no início da terapêutica, sendo depois diariamente confirmada, via telefone até às 11h de 2ª a 6ª feira, a continuação, alteração ou suspensão da NP com os serviços requisitantes. Ao fim de semana, as bolsas para adultos são preparadas e distribuídas à sexta-feira, ficando armazenadas no frigorífico dos serviços. Ao contrário das bolsas para adultos, as prescrições para neonatologia são enviadas todos os dias para os SF por *e-mail* ou fax e são distribuídas diariamente.

A avaliação farmacêutica da formulação da prescrição médica, incluindo a verificação da estabilidade e compatibilidade físico-química dos componentes e quantidades prescritas, é fundamental para garantir a segurança do doente. O farmacêutico após validar a prescrição de NP introduz a mesma, numa aplicação informática específica, que auxilia no controlo das prescrições ativas, na atualização de doentes, entre outros. Quando se trata de uma prescrição para adultos utiliza-se o programa informático NPAGE, que permite a impressão da folha de confirmação, da ficha de manipulação/preparação, dos rótulos (anexo XII), das etiquetas identificativas para as bolsas nutritivas não aditivadas, folha de material com registo de lotes, folha de consumo com respetivos lotes utilizados, folha de encerramento de prescrição e identificação da bolsa para controlo microbiológico diário. Existem vários tipos de bolsas para adultos, constituídas por compartimentos diferenciados e individualizados, variando na osmolaridade e quantidade. No CHVNG/E utilizam-se bolsas tri-compartimentadas (aminoácidos, glúcidos e lípidos) com, ou sem, eletrólitos. Quando uma bolsa não necessita de ser aditivada, pode ser rotulada, embalada e distribuída prontamente. Caso necessite de aditivos, a bolsa tem de ir para a área de preparação juntamente com a ficha de preparação. No caso das prescrições de neonatologia, estas são introduzidas na aplicação informática PrePARE que compara a prescrição com os vários regimes nutritivos disponíveis, cabendo ao farmacêutico verificar o que melhor se enquadra e o que mais se assemelha ao prescrito. O PrePARE também atesta a estabilidade e a compatibilidade entre os vários componentes da mistura nutritiva e permite a impressão da ficha de preparação, do documento de estabilidade e a avaliação da estabilidade físico-química. Os rótulos neste caso, são efetuados manualmente após todos os cálculos inerentes, e o TDT confere os mesmos que são fotocopiados e assinados tanto pelo farmacêutico como pelo TDT. O TDT confere ainda a prescrição médica com os documentos emitidos pelo farmacêutico e ambos assinam esses documentos, permitindo esta dupla confirmação uma diminuição de erros. Aquando da preparação das bolsas, preparam-se também quatro meios (dois aeróbios e dois anaeróbios) para controlo microbiológico e preenchem-se os respetivos boletins (Anexo XIII), os quais são posteriormente fotocopiados e arquivados. Este controlo bolsas de NP é efetuado diariamente na última bolsa preparada de Adultos e Neonatologia. Mensalmente é preparada uma bolsa NP controlo, da qual se retiram amostras ao dia 1 e dia 8, com devida refrigeração da bolsa durante esse período [30].

#### 4.2.1.2. Manipulação de Nutrição Parentérica

Depois de conferidos todos os documentos necessários à preparação das bolsas o farmacêutico e o TDT seguem um percurso definido até à área de preparação (área branca), onde todo o material já se encontra devidamente descontaminado e a sala limpa. A preparação da NP é realizada com técnica assética para assegurar a sua esterilidade e utiliza técnicas adequadas para assegurar a compatibilidade físico-química, apirogenicidade e ausência de partículas, assim como a composição e doses estabelecidas [2, 30].

O primeiro procedimento após entrada na área Branca consiste na limpeza da CFLH com álcool a 70% e na abertura de um campo estéril na base da CFLH que serve para colocar todo o material estéril descartável (seringas, agulhas, sistemas de 4 vias) equipamento (aparelho de enchimento semiautomático) bolsas de neonatologia e constituintes da mesma, sendo depois organizadas pela ordem que deverão ser usados. O critério para determinar a ordem de adição dos diversos componentes é um fator muito importante para garantir a estabilidade e evitar incompatibilidades entre os componentes, e por isso o material e os constituintes são organizados pela ordem definida de adição. As primeiras bolsas a serem preparadas são as de Neonatologia, devido ao risco superior de contaminação. A NP de Neonatologia, ao contrário das dos adultos, é inteiramente preparada nos SF e utiliza bolsas *two-in-one*, isto é, utiliza para um mesmo doente duas bolsas, uma com nutrientes hidrossolúveis e outra com nutrientes lipossolúveis. Assim, o farmacêutico após preparar o sistema de 4 vias efetua o enchimento da primeira bolsa individualizada na Medimix 2000 (sistema de enchimento automático) com os macronutrientes de acordo com a seguinte ordem: primeiro a solução de aminoácidos, depois glicose e por fim a água. De seguida adicionam-se os eletrólitos, cuja sequência é a seguinte: primeiro a solução de fosfato, depois os iões monovalentes seguindo-se os bivalentes sendo o último o cálcio. Posteriormente, aditivam-se os oligoelementos e por fim as vitaminas hidrossolúveis e a heparina. Esta ordem de adição é feita de modo a evitar possíveis reações entre os componentes, como por exemplo a formação de precipitado de fosfato de cálcio. Uma vez finalizada a primeira bolsa, o farmacêutico efetua o enchimento da bolsa individualizada na Medimix 2000 (sistema de enchimento automático) com a solução de lípidos e adiciona as vitaminas lipossolúveis. Durante a adição dos componentes, o farmacêutico verifica sempre a aparência da solução devido à possibilidade de aparecimento de partículas de grande dimensão, turvação ou alguma separação de fases e no decurso da preparação das bolsas qualquer medição ou adição é sujeita a dupla verificação por parte do Farmacêutico e do TDT. No final da preparação, cada bolsa é devidamente rotulada estando presentes a identificação do doente, o serviço, a composição qualitativa e quantitativa da bolsa, bem como as condições de utilização e conservação.

Após todas as bolsas de Neonatologia estarem preparadas, são colocadas na CFLH as bolsas para adultos que necessitam aditivação. Antes de serem aditivadas, as bolsas são ativadas através da reconstituição dos três compartimentos, rompendo as câmaras de acordo com o estabelecido pelo laboratório produtor, e da homogeneização da mistura. A aditivação

é individualizada conforme o doente em questão, da sua situação clínica e peso, devendo prestar-se especial atenção ao teor calórico de azoto e ao volume hídrico necessários e uma vez ativa, a bolsa é devidamente aditivada de acordo com ficha de preparação e todo o processo é, mais uma vez, sempre sujeito a dupla verificação. A ordem de aditivação para os adultos é a seguinte: primeiro os aminoácidos, oligoelementos e por último as vitaminas. Para garantir que as bolsas são preparadas em condições ideais e sem contaminações é necessário controlo microbiológico, assim após a preparação das bolsas, é retirada uma alíquota de 10 mL para cada análise, e cada bolsa, uma bolsa de neonatologia e uma bolsa de adulto, é sujeita a uma análise a microrganismos aeróbios e outra a anaeróbios. Os meios de cultura são depois enviados ao serviço de Microbiologia. Terminada a manipulação, as bolsas são devidamente rotuladas com o nome do doente, o serviço para que seguem e informação acerca da bolsa, como a sua composição qualitativa e quantitativa, PV e condições de conservação. No final as bolsas são transferidas para a sala de preparação não estéril pelo transfere onde são colocadas acondicionadas em embalagens seladas, posteriormente colocadas em sacos opacos, também rotulados, juntamente com um filtro para utilizar aquando da administração. Depois de colocadas nos carrinhos de distribuição seguem para os serviços em dose unitária.

No decorrer do estágio acompanhei a validação das prescrições nesta área, participei no preenchimento dos rótulos das bolsas, efetuei os cálculos, preenchi os boletins referentes aos meios de controlo microbiológico, procedi á limpeza assética da CFLH, selecionei as bolsas não aditivadas prontas para seguirem para os serviços bem como as bolsas a serem aditivadas necessárias na sala de manipulação, acompanhei a manipulação de diversas bolsas tanto de adultos como da neonatologia, e tive ainda oportunidade de preparar uma bolsa na CFLH e acompanhar o acondicionamento das bolsas até serem distribuídas [30].

#### **4.2.2. Fármacos Citotóxicos**

As últimas décadas permitiram uma grande evolução na compreensão e conhecimento das doenças neoplásicas, conduzindo ao desenvolvimento de um elevado número de agentes citotóxicos (CTX). Atualmente, a maioria dos protocolos terapêuticos de quimioterapia são administrados em ciclos de tratamento que exploram a associação de fármacos CTX, com o intuito de combater a heterogeneidade e a resistência das células neoplásicas.

Os CTX são fármacos com toxicidade elevada e propriedades carcinogénicas, mutagénicas e teratogénicas, representando um risco para o paciente e para o operador que o prepara. Assim, atendendo às características tóxicas destas substâncias, o seu manuseamento obedece a regras de segurança, como por exemplo, a reconstituição de formas farmacêuticas citotóxicas deve ser efetuada por pessoal com preparação técnica adequada, utilizando EPI, em zona destinada ao efeito e com a devida vigilância médica regular. Além disso, os CTX não podem ser manuseados por grávidas ou mães a amamentar, pessoal que já tenha um tratamento de quimioterapia ou tenha alergias a fármacos. De modo a minimizar os riscos para saúde existe rotatividade entre os farmacêuticos e TDT que

trabalham na sala de manipulação. A preparação de fármacos citotóxicos no CHVNG/E é realizada na Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC) [31].

#### **4.2.2.1. Unidade de Preparação de Citotóxicos**

A UPC, também designada farmácia oncológica, é constituída por uma sala de trabalho onde se validam as prescrições, e que funciona também como armazém, por duas áreas comuns à UPNP, a zona negra e a antecâmara, sendo requeridos os mesmos procedimentos já descritos anteriormente. Além disso existe câmara de preparação de CTX (zona branca) com pressão negativa em relação à antecâmara, de forma a criar um fluxo de ar para dentro da câmara, evitando a saída de aerossóis CTX. A zona branca está equipada com uma câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) que permite proteger o operador de possíveis contaminações. A UPC funciona todos os dias úteis, das 8h30 às 16h30, em horário contínuo, fornecendo medicação para o Hospital de Dia, serviços de internamento e demais serviços. A equipa afeta à UPC é constituída por um TDT responsável pela manipulação, um farmacêutico no apoio à manipulação, um farmacêutico na receção e validação de prescrições e dois AO (um para transporte das preparações, e outro responsável pela limpeza da sala e recolha dos resíduos produzidos). Todas as atividades relacionadas com o manuseamento de CTX, desde a receção até à sua administração ao doente implicam o uso de EPI. Estes variam com a etapa do circuito em que os profissionais intervêm, e a maioria é comum ao EPI utilizado para a preparação de NP. As diferenças residem na utilização de uma máscara diferente (máscara de alta filtração P3) e na utilização de dois pares de luvas, duas toucas e dois protetores de calçado. Todos os EPI (à exceção dos óculos) são descartáveis e eliminados como resíduos hospitalares do Grupo IV (resíduos perigosos). Antes de entrar na CFLV todo o material é descontaminado com álcool a 70°, tal como na UPNP. No CHVNG/E a gestão do stock de CTX é da responsabilidade do farmacêutico da área, que efetua os pedidos de compra de CTX em função do stock estabelecido (ponto de encomenda), do último valor encomendado e, sempre que possível, ajustando ao número de doentes com prescrição ativa. O TDT está encarregue de gerir o stock de soros e material clínico.

Aquando da receção dos CTX o AO efetua uma inspeção visual para detetar possíveis anomalias e efetua uma conferência/verificação da conformidade entre a quantidade de medicamentos recebida e a constante na guia de remessa/fatura. Seguidamente o TDT confere a nota de encomenda, regista os lotes, os prazos de validade, datando e assinando a guia de remessa/fatura. Por fim, o AO procede ao seu armazenamento no local identificado para acondicionamento (armazém F5), de acordo com as suas especificidades: em armários fechados ou frigorífico. Durante todos estes procedimentos o AO utiliza luvas de latex [31].

#### **4.2.2.2. Validação das Prescrições**

A preparação de citotóxicos é sempre precedida por uma prescrição médica e validada por um farmacêutico hospitalar. As prescrições de terapêutica antineoplásica são elaboradas por meio de aplicação informática, ou do formulário “Prescrição Médica de

Quimioterapia”. No caso das prescrições manuais, estas só são válidas quando assinadas pelo médico prescriptor e identificadas com o seu n.º mecanográfico. O médico prescreve tendo em conta os protocolos terapêuticos instituídos no CHVNG/E, aprovados pela Comissão de Coordenação Oncológica e pela CFT do CHVNG/E. A receção das prescrições pela UPC decorre até às 48 horas prévias ao início de cada tratamento e portanto todo este processo é realizado no dia anterior ao tratamento do doente. A preparação das soluções injetáveis de CTX tem de ser confirmada, diariamente, pelo serviço clínico. Assim, ao início da manhã são rececionadas as confirmações, ou possíveis alterações, dos doentes que irão realizar a terapêutica, sendo esta confirmação necessária para a preparação da respetiva medicação.

Ao receber a prescrição o farmacêutico de apoio à área é responsável pela sua validação e deve verificar a existência de vários pontos, tais como a identificação do doente, o diagnóstico, dosagem de cada fármaco, entre outros. Para se alcançar a máxima eficácia com os efeitos tóxicos mínimos, a dose de cada antineoplásico necessita de ser ajustada para cada doente, em função da sua superfície corporal. É nesta etapa que são feitos os cálculos de todos os volumes necessários durante a preparação do medicamento e é elaborada a ficha de preparação. Depois de validada a prescrição é impresso o rótulo onde consta: a identificação do doente, a designação do fármaco, dose e volume correspondente, diluente e volume utilizado, volume total, tempo de perfusão e via de administração. É essencial que o farmacêutico se certifique que os cálculos da prescrição estão corretos atendendo à superfície corporal do doente, ao protocolo de cada fármaco, ao ciclo e ao dia correspondente. Assim, diariamente o farmacêutico de apoio à área elabora a listagem com o nome dos doentes agendados para o dia seguinte, respetivo protocolo, ficha de preparação e horário de início de tratamento. Para isso consulta as prescrições que estão arquivadas alfabeticamente e elabora uma listagem com todos os medicamentos necessários e respetivas dosagens, soros e todo o material necessário para o dia seguinte, de forma a minimizar erros e custos. Após registar informaticamente o consumo dos fármacos e material utilizado em todas as preparações efetuadas, o farmacêutico de apoio à manipulação confere e verifica a listagem de material, os rótulos e os cálculos de volumes e arquiva as prescrições [31].

#### **4.2.2.3. Preparação dos Medicamentos Citotóxicos**

A manipulação de CTX é o ato que envolve maior risco de exposição apesar de todas as medidas de segurança e do equipamento disponível. Tal como acontece na UPNP, antes de se iniciar a produção é necessário limpar todas as superfícies da CFLV, com compressas embebidas em álcool a 70°. Para garantir a qualidade do medicamento, em termos de estabilidade, e a assepsia no espaço físico destinado à preparação, a CFLV está permanentemente ligada. O farmacêutico de apoio à manipulação coloca na CFLV todo o material e fármacos necessários e supervisiona a manipulação de CTX, que é realizada pelo TDT. Este confere todo o material e fármacos, colocados na CFLV pelo Farmacêutico, bem como todas as informações constantes do rótulo e procede à preparação de CTX segundo técnica assética, na área central interior da CFLV, permitindo uma recirculação de ar

adequada e impedindo a contaminação do ambiente. O farmacêutico também verifica todas as medições efetuadas pelo TDT, posteriormente rotula e acondiciona a preparação em manga plástica, caso necessário envolve com protetor de luz, sela e coloca a preparação pronta no “transfer”. O AO após colocar um par de luvas de látex retira as preparações de CTX do “transfer”, coloca-as numa mala plástica rígida de transporte devidamente identificada com símbolo de “*biohazard*”. De seguida transporta-a, com extremo cuidado, até serviço clínico a que se destina, entregando a preparação ao enfermeiro responsável. Em caso de acidente/quebra o AO deve manter a mala fechada e alertar o Farmacêutico da UPC acerca do ocorrido, e atuar em conformidade.

Uma vez prontas todas as preparações, a CFLV é novamente limpa com álcool a 70° e todo o material em contacto com CTX é colocado em contentor Grupo IV existente no interior da CFLV, fechado hermeticamente e enviado para inceneração. Sempre que se utiliza a CFLV, é necessário registar a hora de entrada e saída, no Impresso “Registo de Tempo de Exposição” e, após a sessão de trabalho, registar a quantidade total de cada fármaco manipulado no Impresso “Registo Individual de Exposição a CTX”. Durante o estágio tive oportunidade para observar a preparação de CTX e o papel que o farmacêutico desempenha no processo. Além disso após ter contato com os protocolos aprovados no CHVNG/E, aprendi a realizar os cálculos necessários à preparação dos CTX com base na superfície corporal do doente [31].

#### **4.2.3. Preparações Extemporâneas Estéreis**

A área destinada à preparação de NP também é utilizada para outras preparações extemporâneas estéreis. Como tal, todos os procedimentos normalizados de higiene e limpeza aprovados para a manipulação estéril com técnica asséptica na CFLH usados para a NP são adotados para estas preparações.

Durante o meu estágio pude assistir à preparação de alglucosidase alfa (Myozime®) e de doses individuais de Bevacizumab (Avastin®), por parte do farmacêutico da área de NP.

O Myozime® é um análogo da glucosidase alfa, utilizado para o tratamento da doença de Pompe, caracterizada por uma deficiência acentuada nessa mesma enzima. A preparação deste medicamento consiste na sua reconstituição e posterior diluição para um saco de soro que é administrado por via IV, de 2 em 2 semanas.

O Bevacizumab é usado para o tratamento da degenerescência macular relacionada com a idade, sendo administrado através de injeção intravítrea. Tendo em conta o elevado custo do fármaco e com a intenção de racionalizar e evitar desperdícios, nos SF são preparadas doses individuais deste medicamento porque a fórmula comercializada apresenta um volume de 4 ml, no entanto, a cada doente são administrados apenas 0,05 ml. Assim, aquando da preparação, transfere-se os 0.2 ml necessários (0,05 ml mais excesso de segurança) para uma seringa que é colocada em campo estéril e depois em saco de papel devidamente rotulado com: nome do fármaco, dosagem, o olho de administração, data e hora da preparação, nome do farmacêutico, serviço clínico prescritor, identificação do doente e indicação de “Utilização Imediata”. Uma vez rotulados, os sacos são colocados nos transferes

e são imediatamente recolhidos por um AO que os transporta até ao serviço dentro de uma mala térmica. Ambas as preparações requerem o registo, em folha própria, do fármaco ou material usado, bem como o seu lote e prazo de validade.

#### **4.2.4. Reembalagem**

Os SF do CHVNG/E efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. Este processo consiste no acondicionamento de medicamentos de forma individual e na sua identificação com o nome genérico, nome comercial, dose, lote e prazo de validade de forma a permitir aos SF disporem desse mesmo medicamento na dose prescrita, para toma única, sem necessidade de grande manipulação por parte dos enfermeiros, reduzindo os riscos de contaminação, os erros de administração e garantindo uma economia de recursos.

Nos SF existe uma sala própria para a reembalagem, afeta a sala de dose unitária, equipada com um sistema automatizado de reembalamento e identificação simultânea (Anexo XIV). Para assegurar as condições de higiene e limpeza é necessário utilizar bata, touca, máscara e luvas durante o processo. Os medicamentos são reembalados em mangas adequadas que conferem estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, preservando a integridade e a atividade farmacológica da fórmula oral. É importante referir que deve reembalar-se um medicamento de cada vez, de modo a evitar erros e contaminações cruzadas. Para cada lote de medicamento reembalado é necessário preencher a Ficha de Reembalagem que é numerada sequencialmente e colar um exemplar do rótulo na mesma. O processo requer conferência por parte de um farmacêutico/TDT, o que pressupõem uma correta avaliação da manga produzida, tanto em termos de conteúdo e integridade medicamentosa, como de rotulagem. O prazo de validade é atribuído consoante a conservação, ou não, do blister original no processo de reembalamento. Quando é conservado, o prazo de validade mantém-se inalterado, porém quando é necessário retirar o medicamento do blister o prazo de validade é reduzido para 25% do original, ou 6 meses, o que ocorrer primeiro, com exceção dos medicamentos que contêm exsiccador, para os quais o prazo é reduzido para um mês. Durante o estágio tive a oportunidade de assistir à reembalagem processada pelo sistema automatizado, bem como integrar o procedimento de validação [5].

## **5. Ensaio Clínicos**

A realização de EC de medicamentos e dispositivos médicos para uso humano é regulada pelo regime jurídico estabelecido pela Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, que define EC como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos, de um ou mais ME, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais ME, ou a analisar a absorção, distribuição,

metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”. Esta lei, não estabelece apenas o conceito de EC, mas define, também, conceitos chave como ME, Promotor, Investigador, Boas Práticas Clínicas ou Consentimento Livre e Esclarecido, entre outros. Define ainda que o farmacêutico hospitalar além de ser responsável pela gestão dos ME e pelo correto estabelecimento do seu circuito, tem de integrar a Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC), onde é responsável pela avaliação dos protocolos associados a cada EC. A intervenção do farmacêutico hospitalar nos EC fica devidamente regulada com a Portaria n.º 57/2005, de 20 de Janeiro, que regula a composição, funcionamento e financiamento da CEIC e com o Decreto-Lei n.º 102/2007, que estabelece os princípios e diretrizes de Boas Práticas Clínicas (GCP) no que respeita os ME para uso humano, bem como os requisitos especiais aplicáveis às autorizações de fabrico ou importação desses produtos. Toda a informação recolhida durante a realização de EC é tratada de acordo com a Lei n.º 67/98, de 26 de Outubro, lei da proteção de dados pessoais, e todas as pessoas com acesso a dados pessoais no decurso de um EC estão sujeitas ao sigilo profissional. Uma vez que, a informação gerada em cada ensaio clínico é confidencial, as instalações do setor de EC possuem acesso restrito e apenas os farmacêuticos da área sabem a localização das chaves dos armários onde se armazenam os ME. A sala de EC é constituída por dois armários e um frigorífico para armazenar ME, dois armários para arquivar a documentação dos EC, um armário para toda a medicação devolvida e está equipada dois termo higrómetros (*datalogger's*) que fazem um leitura automática da temperatura e humidade do ambiente e da temperatura de refrigeração. Além destes dois equipamentos, e como sistema de complementar, existe ainda a monitorização por meio do sistema Vigie. Este sistema está programado para emitir alarmes sempre que surjam desvios de temperatura significativos, garantindo que as condições de armazenamento dos ME são escrupulosamente controladas e mantidas segundo determinado [2, 32-35].

A equipa farmacêutica de EC do CHVNG/E é constituída por 5 farmacêuticos que, obrigatoriamente, possuem formação e treino, adequados, em legislação e na correta condução de EC, bem como formação devidamente documentada e certificada em GCP.

A realização de EC é um processo complexo, que envolve várias etapas, e carece de avaliação, que conclua que os potenciais benefícios individuais superam os eventuais riscos previsíveis, e de autorização prévia por diversas entidades. O processo inicia-se com a submissão do protocolo, pelo promotor do EC, para o qual é necessário a aprovação por parte do CA do INFARMED, que sujeita o protocolo a um parecer prévio da CEIC, e da Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPD). O promotor do ensaio, o qual é responsável pela conceção, realização, gestão e financiamento do EC, paralelamente, inicia a visita de qualificação, que tem como objetivo identificar potenciais centros de estudo, equipas de investigação interessadas pelo estudo proposto e potenciais participantes disponíveis para o correto desenvolvimento do EC, tendo em conta o protocolo e as GCP. O farmacêutico, durante a visita, solicita ao promotor o protocolo do EC e esclarece dúvidas relativas à medicação, tais como as condições de conservação, a medicação garantida pelo promotor,

espaço necessário para o seu armazenamento, entre outras. No final da visita, elabora o relatório da visita e informa a restante equipa farmacêutica dos tópicos abordados na reunião. Uma vez aprovado pelo CA do INFARMED, e selecionado o CHVNG/E como centro de ensaio, o promotor submete o protocolo ao CA do hospital. Quando o EC é autorizado, o CA envia uma notificação de aprovação à área de EC e é agendada a visita de início com toda a equipa de investigação, que inclui pelo menos um dos elementos da equipa farmacêutica de EC. Nesta visita são revistos detalhadamente os procedimentos do protocolo e é definido o Circuito do Medicamento Experimental. Também são definidas as responsabilidades e funções da equipa farmacêutica de EC, documentadas pelo preenchimento de um formulário, o *Site Responsibility Log*. Este último é arquivado no *pharmacy file* que o promotor entrega à equipa de EC, o qual inclui toda a documentação essencial à realização do EC e tem de constantemente atualizado. Além disto, para detetar possíveis documento em falta ou desatualizados, o *pharmacy file* é periodicamente revisto com o auxílio de uma “check list”- “Documentos necessários a apresentar no dossier da Farmácia”. Para que os resultados, e o próprio EC, não fiquem comprometidos é necessário uma monitorização contínua de todas as etapas do processo, assim, para cada ensaio clínico é elaborado um manual de procedimentos que fornece a informação mais relevante para a correta condução do EC, incluindo todos os procedimentos relacionados com a medicação experimental. Para facilitar a consulta dos EC ativos é também elaborado para cada EC um resumo do protocolo. No decorrer do meu estágio tive oportunidade de verificar se o *pharmacy file* de um dos EC do CHVNG/E estava em conformidade com a “Check List” [2, 32, 36].

## 5.1 Circuito do Medicamento Experimental

Após uma encomenda de ME, estes são enviados com a indicação de pelo menos um nome da equipa de farmacêuticos dos EC. A receção de ME é efetuada imediatamente após a entrega da encomenda e inicia-se com a confirmação de que as condições de temperatura, durante o transporte, se mantiveram dentro do intervalo especificado para o medicamento em causa. Atualmente, a maioria dos promotores efetua o envio acompanhado de *datalogger*. Segue-se a comprovação da rotulagem, a qual deve assegurar a proteção dos participantes e a rastreabilidade, permitindo a identificação do ME e do EC e facilitar o uso adequado desses mesmos medicamentos, e depois verifica-se a documentação enviada, nomeadamente, certificados de libertação de lote e/ou certificados de conformidade, guia de remessa que acompanham a medicação e devem estar em conformidade no que se refere a código do EC e n.º de designação do centro, n.º de unidades recebidas, lote e validade. Sempre que se verifique alguma não conformidade entre o recebido e o conferido, a medicação é colocada em quarentena até esclarecimento da situação. A receção de ME termina com a confirmação da mesma ao promotor do EC. A verificação de cada um dos passos atrás referidos implica o preenchimento do Formulário de “Receção e Conferência de ME” e toda a documentação relativa ao envio e receção da medicação é arquivada no *pharmacy file* e a medicação recebida é registada no *Study Drug Accountability Log*. Durante o meu estágio tive a

possibilidade de verificar os rótulos de ME, de diferentes EC, bem como um *pharmacy file* de um EC. O armazenamento efetuado em armários, ou frigorífico, fechados cumpre as especificações de conservação de cada um dos medicamentos. Para tal, diariamente são efetuadas leituras de temperatura e humidade, devidamente registadas em formulário próprio “ Registo Diário de Temperaturas”, e semanalmente é efetuado o *download* dos valores registados pelos *datalogger*, verificando-se se todos os registos se encontram no intervalo de temperaturas definido. Sempre que se verifica um desvio de temperatura, esta é reportada ao promotor e a medicação é colocada em quarentena.

A dispensa da medicação de ensaio é efetuada de acordo com o protocolo e a orgânica de funcionamento dos SF, garantindo a aleatorização, a ocultação e o cumprimento das GCP. Para evitar erros de transcrição aquando da dispensa, as prescrições são acompanhadas por uma folha impressa diretamente do sistema *Interactive voice/web reponse system* - IWRS, tecnologia que, mediante um login e *password* pessoais e intransmissíveis, permite a cada utilizador aceder ao sistema e interagir com uma base de dados global. No momento da dispensa, o farmacêutico verifica se o formulário de prescrição se encontra devidamente preenchido e seleciona a medicação de acordo com o n.º das caixas prescritas, comparando com a impressão do sistema que acompanha a prescrição, verificando se o prazo de validade não expira antes da próxima visita. Na embalagem coloca o n.º do participante, data de dispensa e nome do investigador, bem como etiquetas identificativas, alertando o participante para a devolução, obrigatória, da medicação não usada e das embalagens primárias e secundárias da medicação usada, e regista as quantidades dispensadas no *Patient Drug Accountability log* e *Study Drug Accountability log*. Todos estes procedimentos da dispensa são verificados por um segundo farmacêutico da área. A dispensa da medicação deve ser feita preferencialmente ao participante no ensaio, no entanto no CHVNG/E ainda não é possível efetuar a dispensa diretamente ao participante, devido a constrangimentos da localização da sala de EC. Por este motivo ainda não é possível efetuar a consulta farmacêutica ao participante e a dispensa é feita a um dos elementos da equipa de investigação. Determinados EC, como os da área oncológica, requerem a preparação ou manipulação de ME. Nestas situações adotam-se os procedimentos normalizados na área de produção, estabelecendo-se uma articulação entre as duas áreas. Um dos elementos da equipa de EC avalia e valida a prescrição, efetua os cálculos, elabora os rótulos e reúne todo o material necessário à manipulação do ME, incluindo os fármacos com cartonagem. Um segundo Farmacêutico da equipa de EC confere todos os cálculos, informações adicionais e rótulos efetuados. O medicamento é preparado por um TDT, sob supervisão farmacêutica, e todos os frascos vazios ou com ME remanescente seguem o circuito de inceneração aprovado no CHVNG/E, mas todas as cartonagens da medicação são deixadas na sala de EC.

Assim que as embalagens e toda a medicação excedentária são devolvidos ao setor de EC para contabilização, que é efetuada com base nas cartonagens vazias ou no rótulo, o farmacêutico calcula a taxa de adesão à terapêutica e comunica o valor ao investigador principal. A medicação devolvida é colocada dentro de sacos devidamente identificados que

são armazenados até à visita de monitorização em armário próprio. Por último o farmacêutico agenda a próxima visita do participante, de acordo com o plano de estudo e calcula a quantidade de medicação não usada que é expectável que o participante devolva na próxima visita, colocando esta informação na agenda geral. No decorrer do estágio na área de EC tive oportunidade de contabilizar a medicação devolvida, relativa a dois participantes de um EC em curso, e assistir e ajudar no preenchimento do *Patient Drug Accountability log* e *Study Drug Accountability log*, com as informações resultantes da contabilização.

No decurso do desenvolvimento do EC o monitor, em representação do promotor, efetua visitas de monitorização ao centro de ensaio, com o objetivo de avaliar o progresso do estudo, proceder à atualização da documentação no *pharmacy file* e fazer a reconciliação da medicação. Por fim, o monitor elabora um relatório (*follow up letter*) que mais tarde é enviado ao setor de EC para verificação e arquivo no *pharmacy file*. Aquando o encerramento do EC procede-se à visita de encerramento, onde o monitor recolhe toda a medicação e verifica a existência de toda a documentação que suportou o EC. Toda a documentação final é arquivada durante um período de 15 anos [2, 36].

## 6. Farmacovigilância

O Sistema Nacional de Farmacovigilância é responsável pela monitorização e segurança dos medicamentos com AIM nacional assegurando a qualidade da saúde pública através da deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos (RAM). Todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos hospitalares, integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância, tendo a obrigação notificar todas as RAM. Aliás, devido à inovação terapêutica e à utilização de fármacos sujeitos a monitorização adicional, os hospitais constituem unidades de farmacovigilância por excelência. Após a suspeita de uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos, os profissionais de saúde notificam as suspeitas de RAM através do envio de um impresso de notificação (anexo XV) ao INFARMED, bem como do envio de uma fotocópia do impresso original à CFT.

O Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro procede à alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, transpondo a Diretiva 2010/84/UE e o Regulamento (UE) n.º 1235/2010 do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010, que diz respeito à farmacovigilância. Assim, atualmente, as suspeitas de RAM podem ser notificadas *on-line* por profissionais de saúde e utentes, para tal, basta aceder ao website do INFARMED, entrar no Portal RAM, preencher o formulário referente à notificação da RAM, e submeter a mesma. No decorrer do estágio não tive oportunidade para verificar notificações de suspeitas de RAM ao Sistema Nacional de Farmacovigilância [37, 38].

## 7. Informação sobre medicamentos e formações

Os farmacêuticos, como especialistas do medicamento, são frequentemente solicitados para esclarecimento de dúvidas e devem estar cientificamente preparados para responder às questões, bem como devidamente suportados com bibliografia adequada. A formação contínua deve ser uma prioridade durante a atividade farmacêutica hospitalar, para isso, o farmacêutico hospitalar deve manter os seus conhecimentos e competências técnico-científicas atualizadas. Sempre que é colocada, a um farmacêutico, uma dúvida específica, este deve assegurar-se que o objetivo da questão é claro e que tem em sua posse todos os dados necessários para a resposta ser dada de forma clara e objetiva, completa, e adequada à situação. Enquanto estagiário, tive oportunidade para presenciar dúvidas apresentadas por utentes, enfermeiros e médicos que contactavam os SF no sentido de esclarecer dúvidas relativamente a alguma terapêutica, posologia ou modo de administração. Sempre que necessário, os farmacêuticos consultam os RCM's dos medicamentos, ou mesmo bibliotecas de informação como, por exemplo, o *UptoDate*®, *MedScape*®, entre outras. Estas bases de dados são constantemente atualizadas e permitem obter, rapidamente, informação útil para uma resposta objetiva e adequada.

Durante o meu estágio participei em duas ações de formação com a Dra. Aida uma delas sobre a Organização do Hospital e outra sobre a Validação farmacêutica. Tive ainda oportunidade de participar numa formação sobre dois novos fármacos, recentemente aprovados, nomeadamente, deferasirox (Exjade®) e ruxitinib (Jakavi®), e ainda numa participei numa formação de nutrição em oncologia.

## 8. Comissões Técnicas

Segundo o Decreto-Lei n.º 188/2003, de 20 de Agosto que introduz alterações no regime jurídico da gestão hospitalar, os hospitais têm que apresentar órgãos de apoio técnico, nomeadamente a Comissão de Ética, de Humanização e Qualidade de Serviços, de Infecção Hospitalar e de Farmácia e Terapêutica. Dentro destas, o farmacêutico marca presença obrigatória na CFT e na Comissão de Ética, integrando também a Comissão de Infecção Hospitalar como membro consultivo. No CHVN/E, um farmacêutico integra ainda a comissão de Nutrição Clínica [39].

A Comissão de Ética para a Saúde é regulamentada pelo *Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio*, sendo uma comissão multidisciplinar que surge com a função de garantir determinados padrões de ética na prática das ciências médicas, de forma a proteger e assegurar a dignidade e a integridade humana, através da análise e reflexão de temas da prática médica que envolvam questões éticas. Esta comissão é um órgão multidisciplinar, que tem a responsabilidade de “zelar pela observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas, por forma a proteger e garantir a dignidade e integridade humanas, procedendo à análise e reflexão sobre temas da prática médica que envolvam questões de

ética”. De salientar que esta comissão além de se pronunciar sobre os pedidos de autorização para a realização de EC na instituição, também fiscaliza a sua execução. A composição e competências da respetiva comissão são apresentadas no anexo XVI [40].

As competências, composição e o modo de funcionamento da CFT são regulamentadas pelo Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003 (Anexo XVII) [41], e as competências da comissão de controlo e infeção são as constantes do despacho do Diretor-Geral da Saúde de 23 de Agosto de 1996, publicado no Diário da República, 2ª série, de 23 de Outubro de 1996.

A Comissão de Nutrição Clínica consiste num grupo multidisciplinar que atua como órgão consultivo no âmbito hospitalar cujo objetivo é desenvolver ações no sentido da promoção de uma utilização racional da nutrição clínica.

## 9. Conclusão

O trabalho desenvolvido pelo farmacêutico hospitalar é imprescindível para o bom funcionamento de qualquer hospital e para os seus utentes, sendo um pilar essencial no suporte de toda a terapêutica medicamentosa. Pude comprovar que o farmacêutico hospitalar, enquanto especialista e gestor de terapêutica medicamentosa, destaca-se como uma mais-valia em todo o circuito medicamentoso providenciado pelas instituições hospitalares. Após cinco anos de ensino académico tive oportunidade de colocar em prática alguns dos conceitos teóricos que me foram instruídos, adquirindo novas competências técnicas e científicas. Nesta experiência, extraordinariamente enriquecedora, e no seio de uma equipa extremamente competente e dinâmica, tive oportunidade de entrar em contato com o dia-a-dia de um serviço farmacêutico, de um hospital relativamente grande. O conhecimento e experiência que adquiri ultrapassam largamente a expectativa e permitem-me entrar no mundo do trabalho com novas competências que espero poder continuar a adquirir. Este estágio permitiu alargar horizontes, isto é, contatar com as vastas atividades do farmacêutico hospitalar e foi muito gratificante para mim, contribuindo para o meu desenvolvimento profissional e pessoal. O único reparo ao estágio prende-se com a curta duração do mesmo, o que impossibilita um real ganho em termos de autonomia, dada a curta passagem por algumas áreas. Para concluir, quero agradecer à Dra. Lídia Campilho a possibilidade que me proporcionou de realizar este estágio, bem como à Dra. Cláudia Neto e à Dra. Diana Cadilha por toda a disponibilidade e conhecimentos transmitidos. Um muito obrigado a toda a equipa dos SF.

## 10. Bibliografia

1. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei nº 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
2. Hospitalar, C. E. d. F. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. 1ª ed. 2005. ISBN 972-8425-63-5.
3. Farmacêuticos, O. d.- **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**. 1ª ed. 1999. ISBN 972-96555-2-9.
4. Saúde, M.- **Decreto-Lei nº 50-A/2007, de 28 de fevereiro de 2007 Diário da República, I série. nº42 (28/02/2007) p. 1414-(26)-1414(29)**.
5. Neto, C.; Rodrigues, J.- **Manual de acolhimento do estagiário 2012**. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. f.
6. Gaia/Espinho, C. H. V. N.- **artigo 49º** [Em linha]. Regulamento Interno CHVNG/E. Disponível em [www.chvng.pt](http://www.chvng.pt). [Consult. (08/06/2013)].
7. FNHM, C. d.- **Formulário Hospitalar Nacional Medicamento** [Em Linha]. 9ª ed. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 08/07/2013].
8. INFARMED, G. J. e C. - **Despacho nº 13885/2004, de 25 de Junho**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
9. INFARMED, G. J. e C. - **Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
10. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
11. Saúde, M.- **Catálogo de aprovisionamento público de saúde** [Em linha]. Disponível em <http://www.catalogo.min-saude.pt>. [Consult. 08/06/2013].
12. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
13. INFARMED, G. J. e C. - **Deliberação n.º 105/CA/2007, em 1 de Março de 2007** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
14. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º15/1993, de 22 de Janeiro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
15. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto Regulamentar n.º61/1994, de 12 de Outubro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
16. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto Regulamentar n.º28/2009, de 12 de Outubro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
17. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].

18. INFARMED, G. J. e C. - **Lei n.º 13/2012, de 26 de março**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
19. Saúde, M. - **Portaria nº53/71, de 3 de Fevereiro**, [Em linha]. Diário da República, Série I, n.º28, (1971/02/03) p.98-118. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt). [Consult. (08/06/2013)].
20. Marques, A. - **Manual de Procedimentos da Distribuição Clássica**. 2012. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. f.
21. Gouveia, A. P. N. M. - **Farmácia Hospitalar** [Em linha]. Disponível em [www.ordemfarmaceuticos.pt](http://www.ordemfarmaceuticos.pt). [Consult. 08/05/2013].
22. Batista, A. - **Manual de Procedimentos da Validação e Saída Unidose**. 2012. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. f.
23. INFARMED, G. J. e C. - **Lei n.º 45/96, de 22 de Janeiro**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 17/06/2013].
24. INFARMED, G. J. e C. - **Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (26/06/2013)].
25. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (26/06/2013)].
26. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (26/06/2013)].
27. INFARMED, G. J. e C. - **Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (26/06/2013)].
28. INFARMED, G. J. e C. - **Deliberação n.º 1498/2004, 7 de Dezembro**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (26/06/2013)].
29. Rodrigues, J. - **Manual de Procedimentos da Unidade de Produção Não Estéril**. 2012. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. f.
30. Rocha, L. - **Manual de Procedimentos da Unidade de Produção de Nutrição Parentérica**. 2012. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. f.
31. Costa, P. ; Canastro, C. - **Manual de Procedimentos da Unidade de Produção de Citotóxicos**. 2012. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. f.
32. INFARMED, G. J. e C. - **Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto**, [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (08/06/2013)].
33. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 57/2005, de 20 de Janeiro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (8/06/2013)].
34. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 102/2007, de 2 de Abril** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (08/06/2013)].

35.Saúde, M.- **Lei nº 67/98, de 26 de Outubro**, [Em linha]. Diário da República, Série I-A, n.º247, (26/10/1998) p.5536-5546. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt). [Consult. (08/06/2013)].

36.Neto, C.- **Manual de Procedimentos de Ensaios Clínicos**. 2012. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho E.P.E. f.

37.Saúde, M.- **Decreto-Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro**, [Em linha]. Diário da República, I série, n.º32, (14/02/2013) p.799-912. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt). [Consult. (08/06/2013)].

38.INFARMED- **Farmacovigilância** [Em Linha]. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. 08/07/2013].

39.Saúde, M.- **Decreto-Lei n.º 188/2003, de 20 de Agosto**, [Em linha]. Diário da República,Série I-A , n.º191, (2003/08/20) p. 5219-5231. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt). [Consult. (08/06/2013)].

40.INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (08/06/2013)].

41.INFARMED, G. J. e C. - **Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt). [Consult. (08/06/2013)].



# **CAPÍTULO 2: RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

## **1. Introdução**

O estágio em farmácia comunitária surge no culminar de um ciclo de estudos, de cinco anos, inquestionavelmente enriquecedores tanto a nível técnico, científico e deontológico como a nível pessoal e de construção de carácter. No entanto, após os quatro anos e meio de aquisição e aperfeiçoamento do conhecimento científico, a nossa grande lacuna é, de fato, a prática. Como tal, o estágio constitui o final lógico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permitindo aplicar os conhecimentos teóricos aos desafios reais da profissão. A farmácia comunitária, dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. É um espaço que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, que tenta servir a comunidade sempre com a maior qualidade [1]. Durante as trezes semanas de estágio pude constatar, de perto, o normal funcionamento de uma farmácia comunitária, bem como o papel do farmacêutico. O contato com os diferentes níveis de intervenção farmacêutica representaram uma oportunidade importante na integração de todos os conhecimentos adquiridos nas várias unidades curriculares durante os últimos anos. Devo a todas as pessoas que trabalham na Farmácia Popular os meus sinceros agradecimentos pela forma como me acolheram com simpatia, boa disposição e compreensão no papel de pedagogos.

O presente relatório é referente ao estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, que foi realizado entre o dia 25 de Março e o dia 21 de Junho de 2013 na Farmácia Popular (FP). No presente relatório irei proceder à descrição sucinta das atividades que tive oportunidade de desenvolver durante o estágio, bem como todas as valências e conhecimentos adquiridos durante esse mesmo período.

## **2. Organização do espaço físico e funcional da farmácia**

### **2.1. Enquadramento legislativo da Farmácia Comunitária em Portugal**

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) é a entidade pública responsável por regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal. Este organismo, com jurisdição sobre todo o território nacional, assegura o cumprimento da legislação no decorrer da atividade da farmácia de oficina, fiscalizando possíveis infrações e incumprimentos e prosseguindo as atribuições do Ministério da Saúde.

Em termos legislativos, o regime jurídico das farmácias de oficina é estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012. A Portaria n.º 1428/2007 define a forma de cumprimento das obrigações legalmente previstas de comunicação entre as farmácias e o INFARMED e a Portaria n.º 455-A/2010 regula a dispensa de medicamentos ao público, em quantidade individualizada, nas farmácias de oficina ou farmácias instaladas nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS). As Boas Práticas de Farmácia Comunitária adotadas pela Ordem dos Farmacêuticos e pela Associação Nacional das Farmácias (ANF) pretendem melhorar a intervenção do farmacêutico no exercício das suas funções, bem como otimizar e uniformizar as farmácias portuguesas[1-5].

## **2.2. Localização geográfica e caracterização dos utentes da FP**

A FP localiza-se na Avenida Viriato n.º 171, na vila do Tortosendo, uma das trinta freguesias do concelho da Covilhã. Situa-se na artéria principal da freguesia, nomeadamente na N230. Os utentes da FP, na minha opinião, relativamente à classe social, pertencem a um grupo homogéneo com condições económicas aceitáveis. A grande maioria são clientes regulares e já fidelizados, que vivem na zona e frequentam a farmácia habitualmente. Estes são geralmente de classe baixa/média e têm já uma relação de cumplicidade com os farmacêuticos. A FP é muito procurada por utentes idosos, uma grande parte destes são antigos operários das fábricas de lanifícios, e a grande maioria apresenta patologias crónicas e são polimedicados. Existem também utentes esporádicos. Desta forma, os profissionais de saúde procuram preencher as distintas necessidades dos diferentes tipos de utentes, tendo em conta o seu nível educacional, faixa etária e recursos económicos. Independentemente destas características, o atendimento é o mais profissional possível, tentando-se sempre criar uma empatia com o utente de modo garantir o melhor uso possível do medicamento.

De forma a facilitar e estreitar o contato entre a farmácia e o utente, este tem a possibilidade de abrir ficha de cliente, mediante autorização da diretora técnica (DT), à qual poderá estar associada uma conta com um limite de crédito variável. A conta de cliente além de facilitar operações como vendas a crédito ou suspensas, permite um maior controlo e seguimento terapêutico do utente, dada a possibilidade de aferir os laboratórios normalmente dispensados ao utente em questão bem como as respetivas dosagens, evitando a duplicação da terapêutica ou enganos na dispensa.

## **2.3. Instalações e equipamentos**

### **2.3.1. Organização do espaço exterior da farmácia**

O exterior da farmácia deve ser característico e profissional, facilmente visível e identificável [2]. A FP tem fachada exterior antiga, em pedra, mas com um aspeto profissional, aprazível e apelativo, cumprindo todos os requisitos legais exigidos, nomeadamente o símbolo indicativo de Farmácia Portuguesa - a Cruz, aprovado pelo INFARMED segundo a deliberação n.º 414/CDE/2007 [6]. Além disso a fachada exterior da FP

encontra-se sinalizada com a inscrição “FARMÁCIA POPULAR”, e junto a esta, encontra-se também a inscrição de propriedade e direção técnica. A FP apresenta duas montras envidraçadas separadas por uma porta dupla de vidro. Esta porta serve de entrada única na farmácia para os utentes, os funcionários e os distribuidores. As montras encontram-se quase sempre decoradas com anúncios publicitários, normalmente produtos de venda livre ou remetem para rastreios promovidos pela FP. Trata-se de uma estratégia de marketing, de modo a tornar o espaço mais atrativo ao público. Estes anúncios publicitários estão geralmente relacionados com a época do ano, variando de acordo com a sazonalidade dos produtos. Além de tudo isto, junto à montra do lado direito, existe ainda um monitor que permite a divulgação contínua e dinâmica dos serviços disponibilizados pela FP. Uma vez que a FP se encontra perfeitamente instalada ao nível da rua por onde se faz o acesso principal dos doentes, está garantida a acessibilidade à farmácia de todos os potenciais utentes.

### **2.3.2. Organização do espaço interior da farmácia**

Apesar de não ser visível externamente, a farmácia é constituída por dois andares, sendo que o andar superior está reservado, sobretudo, para funções administrativas e o andar ao nível da rua constitui a farmácia propriamente dita. Segundo a deliberação n.º 2473/2007, que aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina, estas devem possuir uma área total mínima de 95m<sup>2</sup>, contudo a FP não obedece a estas áreas mínimas obrigatórias, uma vez que é anterior à deliberação que decreta as mesmas [7]. Apesar disso, apresenta todas as divisões necessárias e, adicionalmente, uma sala de entrada das encomendas, bem como um escritório administrativo que serve também de gabinete à DT. A FP encontra-se dividida em várias áreas funcionais, assim, no rés-do-chão a farmácia encontra-se dividida em:

- Área de atendimento ao público: local que, tal como o nome indica, é destinado ao atendimento dos utentes e possui um ambiente calmo, luminoso e acolhedor. Esta área encontra-se decorada com vários utensílios e instrumentos antigos, que outrora foram importantes no dia-a-dia da profissão farmacêutica, e é composta por vários elementos, tais como: uma placa com o nome da proprietária e DT e respetivo alvará, bem como os nomes dos diretores técnicos anteriores, uma placa com a proibição de fumar, tal como exigido pelo Decreto-Lei n.º 37/2007, informação sobre a existência do livro de reclamações, uma mesa para as crianças brincarem, câmaras de gravação de imagem, sistema de alarme contra furtos e contra incêndios, extintores e, ainda, sinalizadores de saída. Nesta área estão ainda presentes dois balcões de atendimento, simetricamente distribuídos, que permitem aos utentes comunicar com o seu farmacêutico de forma confidencial e sem interrupções, e ainda as estantes de produtos de venda livre, agrupados de acordo com a finalidade a que se destinam, nomeadamente: produtos capilares, higiene oral, fitoterapia, complexos vitamínicos, dermocosmética, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), dispositivos médicos, entre outros. Esta área dispõe ainda de uma balança eletrónica com um dispositivo

automático de medição de pressão arterial incorporado. Nas paredes laterais, encontram-se quatro armários antigos de madeira, dois de cada lado, onde se armazenam alguns dispositivos médicos.

- Área de armazenamento: esta zona tem localização posterior ao espaço de atendimento, albergando as estantes onde se armazenam os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) da farmácia, bem como de alguns MNSRM, mas cuja dispensa não pode ser feita sem o acompanhamento de algum tipo de aconselhamento, devidamente organizados por forma farmacêutica e por ordem alfabética, da menor para a maior dosagem, da menor para a maior dimensão da embalagem, excetuando os produtos termolábeis que se encontram num frigorífico apropriado. Esta sala dispõe de uma bancada central com gavetas e um armário onde são acondicionados separadamente alguns MNSRM, os produtos do protocolo da diabetes, medicamentos transdérmicos, e ainda, medicamentos com maior *stock* na farmácia. É ainda nesta bancada onde é feita a conferência, ordenação e arquivo do receituário. O controlo da temperatura e da humidade do ambiente da sala de aprovisionamento bem como do frigorífico é registado diariamente através de dois termohigrómetros.
- Laboratório: este local destina-se à preparação de medicamentos manipulados, contendo todo o material necessário e respeitando as condições e normas técnicas legisladas, no que diz respeito às condições do espaço físico. No entanto, a produção de medicamentos manipulados não é de uso corrente, sendo efetuada apenas em casos mais pontuais. As matérias-primas encontram-se num armário superior, separadas pelo seu estado físico e ordenadas alfabeticamente. Aqui também está disponível alguma bibliografia, de onde se destacam: a Farmacopeia Portuguesa, o Regimento Nacional de Preços, o Formulário Galénico Nacional, entre outros. No armário inferior encontram-se matérias-primas de maior volume, e o material de laboratório indispensável à manipulação. Além disso é nesta sala que se fazem as determinações dos parâmetros bioquímicos, nomeadamente as medições de colesterol e de glicémias capilares.
- Sala de receção de encomendas: Nesta zona encontra-se o equipamento informático necessário à receção de encomendas, incluindo fax, telefone e impressora, bem como um monitor de vigilância. Esta sala dispõe ainda de uma zona de arrumação onde é também armazenada bibliografia útil.
- Instalações sanitárias: Existe uma casa de banho destinado ao uso dos funcionários da FP, bem como dos seus utentes.

Além das áreas acima referidas, a FP possui no primeiro andar:

- Sala de atendimento personalizado: que oferece uma maior privacidade na interação com o utente em situações que assim o exigem. Esta zona é também utilizado para as consultas de audiologia e podologia prestadas por profissionais especializados.
- Escritório administrativo: esta zona destina-se à gestão administrativa e financeira da farmácia, bem como à receção e atendimento a delegados de informação médica ou

fornecedores. Está equipada com uma secretária, um computador e várias estantes, onde se encontram armazenados documentos administrativos, bem como bibliografia.

## 2.4. Recursos humanos

A existência de uma equipa técnica responsável, dinâmica, qualificada e dedicada é fundamental para garantir um serviço de excelência. A FP tem uma equipa técnica, jovem, coesa baseada numa relação profissional cordial onde predomina o respeito pelo conteúdo funcional de cada uma das atividades profissionais, mas onde também existem relações pessoais saudáveis permitindo um ambiente familiar e de interajuda. Atualmente, o quadro técnico da FP é composto por cinco elementos.

**Tabela 1:Quadro técnico da FP**

Proprietária e Diretora Técnica	Dr <sup>a</sup> . Luísa Lino Roque
Farmacêutica Adjunta	Dr <sup>a</sup> . Patrícia Pais
Farmacêutico	Dr. Luís Nabais
Técnico de farmácia	Sr. Eduardo Curveira
Trabalhadora indiferenciada	Manuela Gouveia

A direção técnica da farmácia é da responsabilidade da Dr<sup>a</sup>. Luísa Lino Roque, que é também a proprietária, e a quem compete, entre muitas outras coisas: assumir as responsabilidades pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre os medicamentos; garantir que a farmácia se encontra em condições adequadas de higiene e segurança; assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos; verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica e assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos em demais legislação reguladora da atividade farmacêutica. Na sua ausência é a Dr<sup>a</sup>. Patrícia Pais que assume as suas funções, e para além das responsabilidades já salientadas anteriormente, desenvolve a gestão das encomendas, dos produtos da farmácia, do receituário para comparticipação, da faturação e das demais questões burocráticas. No atendimento ao público, a utilização de identificação e respetivo título profissional é obrigatório, não só no pessoal efetivo mas também no caso dos estagiários. Toda a equipa frequente, periodicamente, formações das mais diversas áreas, permitindo a obtenção de profissionais cada vez mais atualizados e a polivalência do conhecimento [1-3].

## 2.5. Sistema informático

Atualmente a informática tornou-se uma peça fundamental na gestão e administração da farmácia, dadas as necessidades dos serviços prestados. Assim, a informatização permite maior facilidade, rapidez e segurança na execução de praticamente todas as tarefas realizadas na farmácia. Em termos de *hardware*, a FP está equipada com um sistema informático constituído por um servidor, localizado na zona de armazenamento, e três

terminais ligados em rede com dispositivos de leitura ótica acoplados. Dois dos terminais encontram-se nos balcões e estão conectados a uma impressora de verso da receita, e o terceiro terminal, localizado na zona de receção de encomendas possui uma impressora de códigos de barras. Além disso a FP está ainda equipada com telefones e fax para as comunicações diárias, dois terminais de Multibanco e uma impressora fiscal que regista o duplicado dos documentos emitidos pelas impressoras dos postos de venda para fins fiscais. Os computadores encontram-se em rede entre si e também com o exterior, via *modem*, o que facilita a execução de encomendas e a atualização do próprio programa. O *software* utilizado na FP é o *Sifarma® clássico*, propriedade da Glintt®, específico para farmácias, e da responsabilidade da Associação Nacional das Farmácias (ANF).

Cada colaborador da farmácia possui um código próprio, confidencial e intransmissível, que lhe permite aceder à utilização do sistema informático. Esse código, solicitado automaticamente aquando do início de cada sessão de trabalho, identifica inequivocamente todas as atividades realizadas por esse colaborador da farmácia. Quase toda a atividade na farmácia recorre à sua utilização, desde a realização de vendas, com ou sem receita médica, até ao fecho e emissão dos lotes. Este programa permite controlar, a qualquer momento, as existências dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos, dada a imediata atualização dos *stocks* da farmácia aquando da entrada e da saída dos referidos produtos. Este programa auxilia ainda o farmacêutico a nível científico, fornecendo informações sobre os medicamentos no que diz respeito a grupos terapêuticos, medicamentos genéricos (MG), grupos homogêneos, efeitos secundários, entre outros. O *software* é periodicamente atualizado por dicionários que chegam à farmácia, via *modem*. Tudo isto se faz via *Farmalink*, um sistema de comunicação de alta velocidade que permite a construção de uma rede informática entre as farmácias, fornecedores e ANF. Esta atualização é importante pois todos os dias são introduzidas novas informações, o que garante uma maior utilidade e certeza nos serviços e esclarecimentos prestados aos utentes.

De salientar que à data do término do estágio estava a ser implementado o *Sifarma 2000®* na FP, e tive oportunidade para assistir a uma formação sobre este *software*, que apresenta melhorias bastante óbvias quando comparado com o *Sifarma Clássico®*. Apesar de ambos requererem um período de adaptação, o modo intuitivo como estão desenhados torna-os fáceis de utilizar na prática diária.

## 2.6. Relações inter-farmácias

A proprietária da FP é ainda proprietária de uma outra farmácia do concelho da Covilhã, designada Farmácia do Rio, situada no Peso. Existe uma relação de cooperação entre as duas farmácias, que tem como objetivo facilitar a cedência de medicamentos e outros produtos de saúde aquando da sua falta no *stock* da farmácia. Além disso possibilita a transferência recíproca de produtos com pouco movimento e/ou com um prazo de validade reduzido permitindo assim uma gestão mais eficiente.

### 3. Informação e documentação científica

Em qualquer farmácia, a existência de fontes bibliográficas e informativas fiáveis é essencial para a qualidade do ato farmacêutico, garantindo a credibilidade e veracidade do aconselhamento e informação prestada ao doente [6]. Desta forma, a lei contempla várias fontes bibliográficas de consulta devidamente atualizadas, que são de presença obrigatória nas instalações da farmácia, incluindo a Farmacopeia Portuguesa (FP), o Prontuário Terapêutico, o Formulário Galénico Português (FGP), entre outros [2]. No caso particular da FP, estão ainda disponíveis publicações como o Índice Nacional Terapêutico, manuais complementares, bem como acesso à base de dados do INFARMED com acesso aos RCM, os quais por diversas vezes tive necessidade de consultar quando analisava as receitas e me era questionado acerca do possível quadro clínico do doente.

Quando as fontes bibliográficas se revelem insuficientes para solucionar as questões que se levantem, a equipa técnica poderá recorrer a outros centros de informação nacionais ou internacionais, que se têm revelado uma fonte rápida, prática e credível de informação. Como exemplos deste tipo de centros de informação temos o Centro de Informação de Medicamentos (CIM), o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), o Centro de Estudos do Medicamento (CETMED), o INFARMED, entre outros.

### 4. Medicamentos e outros produtos de saúde

#### 4.1. Especificidade técnica e legal dos medicamentos e outros produtos de saúde

Os medicamentos de uso humano são legislados pelo Decreto-Lei nº176/2006, que estabelece o Estatuto do Medicamento. Assim, a autorização de introdução no mercado e suas alterações, o fabrico, a importação, a exportação, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância e a utilização dos medicamentos para uso humano e respetiva inspeção, incluindo, designadamente, os medicamentos homeopáticos, os medicamentos radiofarmacêuticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas obedecem a este regime jurídico. O Estatuto do Medicamento estabelece ainda a definição de medicamento, como “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”. Assim, os restantes produtos de saúde distinguem-se dos medicamentos por não apresentarem na sua constituição substâncias com propriedades curativas ou preventivas de doenças. Além da definição de medicamento, é importante realçar, com rigor, outros conceitos importantes, tais como:

-Estupefacientes e Psicotrópicos: substâncias que atuam sobre o sistema nervoso central e induzem alterações psíquicas, tais como sedação, euforia, entre outras.

Consideram-se psicotrópicos e estupefacientes as substâncias presentes nas tabelas em anexo ao Decreto-Lei n.º 15/93 e consequentes aditamentos a essas tabelas [8].

-Medicamento genérico: medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por 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 [9].

## 4.2. Sistemas de classificação de medicamentos

Existem vários sistemas de classificação de medicamentos que podem ser utilizados na farmácia comunitária. Dos vários sistemas existentes, destacam-se: a classificação ATC (Anatomical Therapeutic Chemical), reconhecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que divide os fármacos em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema no qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas. Os fármacos são divididos em cinco níveis diferentes: o primeiro nível tem 14 grupos principais, referentes ao sistema em que atuam, o segundo nível corresponde ao subgrupo farmacológico, os terceiro e quarto níveis correspondem a subgrupos farmacológicos/químicos e por fim, o quinto nível corresponde à substância química [10]. A Classificação Farmacoterapêutica Nacional, outro sistema de classificação, estabelece a sua correspondência com a classificação ATC, facilitando o manuseamento de ambas pelos profissionais de saúde. Esta classificação divide os fármacos de acordo com a finalidade terapêutica [11]. Na FP o sistema utilizado é a classificação por forma farmacêutica, uma vez que os fármacos se encontram organizados de acordo com a sua forma farmacêutica. Esta classificação consiste no agrupamento de medicamentos com base no estado final em que as substâncias ativas ou excipientes se apresentam, depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter maior efeito terapêutico desejado [9].

Os medicamentos podem ainda ser classificados quanto à dispensa ao público. Assim, os medicamentos dividem-se em medicamentos MSRM e MNSRM. Estão sujeitos a receita médica os medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;

b) Possam constituir um risco para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;

c) Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;

d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica;

Por sua vez, os MSRM podem ainda ser classificados como:

a) Medicamentos de receita médica renovável;

b) Medicamentos de receita médica especial;

c) Medicamentos de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados;

Os MNSRM, também conhecidos como medicamentos de venda livre, não são comparticipados e são aqueles que não se enquadram nos requisitos acima referidos e podem ser adquiridos na farmácia sem uma prescrição médica [9].

## 5. Aprovisionamento e Armazenamento

### 5.1. Encomendas

#### 5.1.1. Seleção do fornecedor e critérios de aquisição

A aquisição dos produtos pela FP é feita através da compra a armazenistas/distribuidores grossistas ou através da compra direta a laboratórios. As encomendas e compras efetuadas pela FP são realizadas pela DT ou pelo farmacêutico responsável. Neste âmbito, a seleção dos fornecedores é extremamente importante, uma vez que infere diretamente com a gestão e com a qualidade dos serviços prestados. Assim é necessário selecionar o fornecedor tendo em conta vários critérios tais como: as bonificações, os preços e as condições de pagamento, a possibilidade de devolver produtos com prazos de validade curta com o respetivo reembolso, serviços disponibilizados, bem como tempo e frequência de entrega dos produtos. Devido à capacidade de adquirir medicamentos a preços mais competitivos, a aquisição destes é feita preferencialmente a armazenistas. Na FP as encomendas são feitas a dois fornecedores principais: a *OCP* e a *Plural-Cooperativa Farmacêutica*. A maioria dos produtos são adquiridos à *OCP*, através de duas encomendas diárias. Para a *Plural-Cooperativa Farmacêutica*, são efetuadas encomendas quando algum produto não está disponível na *OCP*. A *OCP* é então o principal fornecedor da farmácia devido sobretudo às condições de pagamento, às bonificações e aos preços praticados.

Quando determinados medicamentos se encontram esgotados a nível de grossistas ou quando como a aquisição de grandes quantidades de produtos possa ser benéfica, as compras podem também ser feitas diretamente ao laboratório. Neste caso, a compra pode ser efetuada diretamente por telefone ou por intermédios dos delegados de saúde.

#### 5.1.2. Realização, receção e conferência da encomenda

No início de cada mês é realizada uma grande encomenda e diariamente são realizadas várias encomendas, de acordo com as necessidades da farmácia, permitindo uma melhor racionalização da medicação. Mediante o consumo diário ou sazonal, cada produto

farmacêutico tem, na ficha informática do produto, estabelecido um nível mínimo e um nível máximo de *stock* existente. Estes níveis permitem evitar ruturas de *stock* assegurando simultaneamente que não haja desperdício de medicamentos não vendidos.

No procedimento de aquisição, o Sifarma® revela-se uma excelente ferramenta de trabalho pois permite avaliar os movimentos dos produtos e definir os *stocks* máximos e mínimos, que permitem controlar a encomenda dos mesmos. Assim, diariamente surge no sistema informático uma “proposta de encomenda” face a um fornecedor preferencial, com produtos que atingiram o *stock* mínimo, tendo estas de ser analisadas e aprovadas pela DT, ou pelo farmacêutico responsável. De seguida, a encomenda é enviada, *via modem*, ao fornecedor. A FP conta ainda com uma ferramenta bastante útil, o gadget que permite fazer encomendas pontuais à *Plural*, de produtos urgentes, ou que não façam parte do *stock* da farmácia, que não foram incluídos na última encomenda já validada e enviada ao fornecedor. Também se pode utilizar o telefone ou o correio eletrónico para fazer encomendas pontuais, bem como tirar alguma dúvida relativamente a algum produto. A FP também realiza encomendas a outras farmácias, nomeadamente à Farmácia do Rio, com a qual tem relações comerciais, o que facilita a entrega de certos produtos com a rapidez.

A gestão racional de *stocks* não é uma atividade estática e torna-se imperativa no bom funcionamento e gestão da farmácia, que serve uma comunidade exigente e atenta. Uma forma eficaz de controlar os *stocks* passa por conhecer/caracterizar os utentes da farmácia, bem como os hábitos de prescrição das zonas circundantes. Uma variável que se reflete nas encomendas é a sazonalidade de certos produtos, tais como protetores solares no verão e antigripais, antialérgicos, antitússicos e antipiréticos no inverno. Durante o meu estágio assisti, por diversas vezes, à realização de várias encomendas, por diferentes meios, a vários fornecedores.

As encomendas chegam à farmácia três vezes ao dia, em horários específicos, via transportador pertencente ao fornecedor. As encomendas são entregues em caixotes, sempre acompanhadas de uma fatura ou guia de remessa, em duplicado, onde se discriminam todos os produtos da encomenda, a sua quantidade e o preço. O duplicado é muito útil aquando da receção informática da encomenda, uma vez que permite comparar a concordância entre o encomendado, o faturado e o recebido. As faturas e guias de remessa são arquivadas em capas, e mensalmente é enviada uma fatura resumo que serve para conferir as faturas desse mês. Quando existe concordância entre a fatura resumo e as faturas procede-se ao pagamento do valor total, nos moldes estabelecidos entre a DT e o fornecedor. A receção e a conferência destas é feita no armazém, através do Sifarma®, procedimento que tive oportunidade de realizar várias vezes durante o estágio. O procedimento inicia-se com a confirmação do destinatário e do fornecedor, após a qual se segue a entrada dos produtos na aplicação informática. Assim, no campo de receção de encomendas do Sifarma® seleciona-se a respetiva encomenda e dá-se entrada dos produtos, para figurarem em *stock*, através de leitura ótica do código de barras, ou manualmente com o código de cada produto. Nesta fase é importante conferir o prazo de validade, o P.V.P. impresso na cartonagem, bem como a

integridade das embalagens. Quando se realizam encomendas de produtos via e-mail, gadget ou telefone é necessário criar informaticamente a encomenda para a poder processar. Quando um produto é introduzido pela primeira vez no sistema informático, isto é, não existe no dicionário da farmácia mas existe no dicionário geral de produto, é necessário criar ficha de produto, para poder dar entrada do mesmo no sistema. É importante salientar que os produtos de frio têm prioridade de entrada da encomenda, mantendo-se as condições de armazenamento exigidas, sem quebrar a cadeia de frio. Após a entrada de todos os produtos, é necessário conferir pela fatura as quantidades e os preços, e no caso de alterações proceder à sua correção na ficha de produto. Finalizada a conferência, procede-se à aprovação da gestão da encomenda, inserindo-se o nº de fatura e imprimindo-se, através do Sifarma®, um documento denominado “Gestão de encomendas”, que descreve as quantidades e os preços dos produtos que deram entrada em *stock*. Este documento segue, juntamente com o a fatura, para o farmacêutico responsável que confere se a receção informática está em conformidade com a encomenda. Por fim imprimem-se as etiquetas para os produtos que as necessitem, sem esquecer que caso haja alterações de preço, produtos iguais devem ter o mesmo preço.

Quando, durante a conferência das encomendas, surgem problemas tais como produtos mal faturados, envio de medicamentos não encomendados ou com validades demasiado curtas, medicamentos retirados do mercado pelo INFARMED, e ainda, produtos cujas embalagens não se encontrem em perfeitas condições, estes devem ser reclamados aos fornecedores. As reclamações e/ou devoluções são realizadas através da gestão de devoluções do Sifarma®, a partir de uma nota de devolução da qual consta o nome da farmácia, o nome comercial, o código, a quantidade e o motivo, entre outros. Assim, os produtos são enviados, juntamente com a nota de devolução, e posteriormente, o fornecedor envia produtos iguais aos devolvidos ou a nota de crédito correspondente à devolução feita. De referir que, para finalizar a receção de benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos é necessário introduzir um código que se encontra no documento de requisição, que obrigatoriamente acompanha a fatura, em duplicado. Uma via é assinada, carimbada pelo DT e enviada ao fornecedor, enquanto a outra permanece arquivada na farmácia.

### **5.1.3. Margens legais de comercialização na marcação de preços**

Compete à Direção Geral das Atividades Económicas (DGAS) autorizar o Preço de Venda ao Público (PVP) e ao INFARMED regular os preços dos medicamentos comparticipados [12]. O Decreto-Lei n.º 25/2011, revogando o Decreto-Lei n.º 106-A/2010, veio definir que as embalagens de MSRM têm de possuir PVP [13]. Além disso, o PVP dos MSRM são definidos oficialmente com margem de lucro fixa para qualquer farmácia, pelo que o preço da cartonagem deve coincidir com o preço estipulado [9].

Assim, uma grande parte dos medicamentos tem o PVP estipulado e marcado na embalagem, contudo os MNSRM necessitam de marcação de preço. Para os produtos não marcados com PVP, o preço é calculado tendo em conta o Preço de Venda à Farmácia (PVF) e

a margem de lucro da farmácia. Sobre este valor é ainda aplicado o IVA (6 ou 23%), originando o PVP. Posteriormente as etiquetas com o respetivo código de barras são impressas e coladas nas embalagens. Neste caso, o regime de preços é livre, variando de farmácia para farmácia, de modo a salvaguardar as regras da concorrência.

## 5.2. Armazenamento

Todos os medicamentos e produtos presentes na farmácia devem ser armazenados mediante as condições exigidas de iluminação, temperatura e humidade, de forma a garantir a sua conservação e qualidade. O armazenamento revelou-se uma parte importante do estágio, pois permitiu uma familiarização inicial, mais eficaz, com os nomes comerciais, princípios ativos, dosagens, e ainda facilitou a dispensa, pois permitiu conhecer a localização da maioria dos produtos.

Na FP existem vários locais de armazenamento, mediante a forma farmacêutica ou condições especiais de conservação, os produtos encontram-se armazenados por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI) (caso dos genéricos) ou nome comercial, da menor para a maior dosagem. A localização de cada produto na farmácia, nomeadamente a prateleira específica onde este se encontra, está registada na ficha do produto, no Sifarma®. Os MSRM não devem ser visíveis ou estar ao alcance dos utentes, em contrapartida, os MNSRM podem estar expostos, e ao alcance, do público desde que se assegurem as condições de armazenamento. Portanto, na FP os produtos farmacêuticos, como por exemplo comprimidos e capsulas orais, encontram-se em espaços diferentes consoante se tratem de MSRM ou MNSRM. O armazenamento obedece à regra FEFO "*first expired - first out*", pelo que o produto com validade menor deve estar mais acessível, de forma a ser o primeiro a sair. Com exceção dos medicamentos de frio, os medicamentos, em geral, devem ser conservados abaixo de 25°C e a humidade não deve ultrapassar os 60%. Como tal, a FP dispõe de termohigrómetros, para fazer a monitorização rigorosa destes valores, e aparelhos de ar condicionado para amenizar a temperatura. Além disso, existe um frigorífico, com capacidade de monitorizar a temperatura, a qual se dever manter entre os 2-8°C. Um armazenamento bem conseguido é sinónimo de boa gestão, boa organização do espaço físico da farmácia, fácil visualização dos produtos e simplificação dos procedimentos, otimizando o tempo de atendimento.

## 5.3. Controlo de prazos de validade

Uma boa gestão farmacêutica inclui manter todos os produtos disponíveis na farmácia em bom estado de conservação, logo, o controlo de prazos de validade é uma tarefa muito importante na gestão de *stocks*. O controlo e a atualização de prazos de validade inicia-se aquando da receção de encomendas. Mensalmente é realizado um controlo dos prazos de validade dos produtos em *stock*, através da impressão de listagens de produtos cujo prazo de validade expire nos 3 meses seguintes. Durante o procedimento é necessário confirmar se o

prazo de validade de cada produto é o real, e caso não seja, este tem de ser corrigido manualmente no Sifarma®. De seguida, os produtos que expiram em três meses, ou menos, são colocados em quarentena, sendo posteriormente devolvidos com uma nota de devolução aos fornecedores ou laboratórios. Esta nota de devolução deve ser emitida em triplicado (uma cópia para a farmácia e duas para o fornecedor), assinada e carimbada, mencionando o produto, motivo da devolução e nº da fatura. No caso de o fornecedor aceitar a devolução, poderá trocar o produto ou emitir uma nota de crédito para a farmácia. Se eventualmente este não aceitar, então saem do *stock* como quebras. De salientar, que por vezes, estes produtos para devolução, nomeadamente medicamentos cujo prazo de validade termina nos dois meses subsequentes, podem ainda ser dispensados ao utente caso a duração do tratamento esteja dentro da validade.

## **6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

### **6.1. Considerações éticas, deontológicas e comunicativas**

O farmacêutico deve, em todas as suas responsabilidades profissionais, estar focado na pessoa do doente e na promoção do uso racional do medicamento, e não nos interesses pessoais e comerciais que lhe possam advir. Assim a honestidade, a credibilidade, a competência e o respeito devem ser valores orientadores da prática farmacêutica. O farmacêutico tem a responsabilidade de proporcionar ao doente um tratamento da maior qualidade, eficácia e segurança possível, bem como o dever ético de exercer a sua profissão com a maior diligência, zelo e competência, contribuindo para a realização dos objetivos da política de saúde. O atendimento deve ser guiado por princípios éticos, sociais e técnico-científicos, e em momento algum o profissional deve demonstrar superioridade em relação ao utente, tendo a obrigação de centrar a sua intervenção nas necessidades e expectativas deste. A abordagem ao utente não deve ser padronizada, deve antes ser adequada tendo em conta a idade e o nível socioeconómico, privilegiando uma linguagem comum em detrimento de uma linguagem demasiado técnica. Um discurso simples, claro e conciso, acompanhado por um tom de voz leve e sereno é essencial para a compreensão, por parte do utente.

Após avaliar as necessidades do utente, a medicação a dispensar e certificar-se que não irão ocorrer interações medicamentosas graves, o farmacêutico deve referir a indicação, o modo e as precauções de utilização, interações e possíveis efeitos secundários, bem como toda a informação fundamental para o uso racional do medicamento. Além disso, o farmacêutico deve esclarecer todas as dúvidas do utente, e deve também assegurar-se que o utente sabe como proceder, utilizando informação oral acompanhada por informação escrita, em linguagem adaptada ao utente. Depois de todas estas considerações deve ainda ser referido o modo de conservação dos medicamentos. Complementarmente às informações prestadas sobre os medicamentos, o farmacêutico deve aconselhar os utentes para medidas não farmacológicas a adotar, de forma a garantir o sucesso terapêutico. Todos estes

procedimentos visam promover o uso racional do medicamento, instigando a adesão à terapêutica e conseqüentemente o sucesso terapêutico.

## 6.2. Farmacovigilância

Aquando da dispensa, o papel do farmacêutico não se limita à responsabilidade de conceder o medicamento na dose correta, acompanhado de toda a informação necessária, mas também contribuir para a detecção de quaisquer reações adversas graves ou não esperadas que possam surgir da sua utilização. Uma vez que existem Reações Adversas Medicamentosas (RAM) impossíveis de prever, todos os medicamentos que surgem no mercado são alvo de um processo de farmacovigilância contínua e permanente. Deste modo, durante a interação com o utente, o farmacêutico deve promover a farmacovigilância, detetando e notificando as seguintes situações:

- Todas as suspeitas de RAM graves, mesmo que já descritas;
- Todas as suspeitas de RAM não descritas mesmo que não sejam graves;
- Todas as suspeitas de aumento da frequência de RAM;

Em caso de dúvida, qualquer suspeita de RAM deverá ser notificada. Para efetuar corretamente a notificação da suspeita de RAM o farmacêutico deve reunir informação sobre o medicamento suspeito, o seu lote, data de início e de suspensão da toma, via de administração, indicação terapêutica e outros medicamentos que o doente esteja a tomar. Além disso, o farmacêutico deve descrever sinais e sintomas da reação adversa, bem como a sua duração, gravidade, evolução e ainda deve relacionar os sinais e sintomas com a toma do medicamento suspeito.

No caso da FP, após recolha de todas as informações necessárias, o farmacêutico deve preencher o formulário de notificação espontânea e enviá-lo à unidade de Farmacovigilância do centro. Atualmente, as suspeitas de RAM podem ser notificadas *on-line* por profissionais de saúde e utentes, para tal, basta aceder ao website do INFARMED, entrar no Portal RAM, preencher o formulário referente à notificação da RAM, e submeter a mesma. No decorrer do estágio não tive oportunidade para verificar notificações de suspeitas de RAM ao Sistema Nacional de Farmacovigilância [1, 2, 14, 15].

## 6.3. ValorMed

O farmacêutico e restantes profissionais de saúde devem sensibilizar os utentes para questões relacionadas com as boas práticas ambientais. Para isso o farmacêutico deve informar os seus utentes, que os medicamentos fora de uso devem ser entregues na farmácia, sendo posteriormente encaminhados para a gestão de resíduos de embalagens, através do VALORMED, sociedade gestora do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e de Medicamentos fora de uso. Mediante o pagamento de um valor em contrapartida de responsabilidade, a indústria farmacêutica encarrega esta entidade da remoção e tratamento dos referidos resíduos.

Na FP encontra-se sempre disponível um contentor apropriado para a referida recolha. Desta forma os resíduos são devidamente tratados, minimizando-se o impacto ambiental. Assim, à medida que os utentes entregam medicamentos fora de uso na farmácia estes são colocados no contentor próprio. Ao ficar completo, ou atingir a carga máxima, é fechado, selado com etiqueta própria, e pesado, registando-se na folha, em triplicado, o peso, código da farmácia e rubrica do responsável. A ficha acompanha o contentor, sendo completada pela pessoa que o recolhe com o n.º de armazenista, data e rubrica, ficando um das folhas na farmácia. São os distribuidores grossistas que asseguram a recolha a partir das farmácias, aproveitando os circuitos de distribuição de medicamentos. Durante o estágio tive oportunidade para realizar três apresentações, sobre o VALORMED, para crianças do primeiro ciclo, nas quais se explicou, de forma simples, o processo que envolve o serviço VALORMED e se sensibilizou as crianças para a importância da gestão de resíduos.

## **7. Dispensa de medicamentos**

A atividade do farmacêutico fundamenta-se na utilização racional dos medicamentos. Esta tarefa é realizada essencialmente no ato da dispensa do medicamento, MSRM ou MNSRM, e no contacto direto e pessoal com o utente. A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. Na cedência de medicamentos o farmacêutico avalia a medicação dispensada, com o objetivo de identificar e resolver problemas relacionados com os medicamentos (PRM), protegendo o doente de possíveis resultados negativos associados à medicação [1]. Relativamente à dispensa mediante receita médica, a FP possui um procedimento definido na receção das prescrições que garante a segurança e a eficácia deste ato.

### **7.1. Receção da prescrição e confirmação da sua validade/autenticidade**

Após a receção da receita médica é necessário identificar todos os parâmetros legais para que a receita possa ser validada e conseqüentemente aviada. A receita só é válida se incluir os seguintes elementos, segundo o disposto no artigo 9º da Portaria n.º 137-A/2012, no âmbito do Decreto-Lei nº 11/2012:

- Número da receita, local da prescrição e identificação do médico prescritor;
- Nome e número de utente ou de beneficiário de subsistema;
- Entidade financeira responsável;
- Se aplicável, referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos
- DCI da substância ativa, a partir do dia 1 de junho do corrente ano
- Dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens;

- Se aplicável, designação comercial do medicamento;
- Se aplicável, identificação do despacho que estabelece o regime especial de comparticipação de medicamentos;
- Data de prescrição, validade da receita e assinatura do prescriptor

Cada receita pode conter até 4 medicamentos comparticipados distintos, com o limite máximo de quatro embalagens. Podem ser prescritas numa só receita até duas embalagens de cada medicamento, e até quatro embalagens no caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária. Atualmente, apesar de existirem dois modelos de receitas, o modelo manual e o modelo eletrónico, a prescrição por via manual deve ser uma exceção, conforme o descrito na Portaria n.º 137-A/2012, e os medicamentos só podem ser comparticipados caso conste, na receita manual, a menção de situação de exceção. As situações de exceção são as seguintes:

- a) Prescrição no domicílio;
- b) Falência do sistema eletrónico;
- c) Profissionais com volume de prescrição igual ou inferior a 50 receitas por mês;
- d) Outras situações excecionais, de inadaptação comprovada, precedidas de registo e confirmação na ordem profissional respetiva;

É de salientar que a prescrição eletrónica aumenta a qualidade da prescrição e incrementa a segurança do circuito do medicamento. Desta forma, há menos erros de dispensa devido à ausência de dúvidas na caligrafia e à presença dos códigos de barras dos medicamentos a dispensar. As receitas médicas podem ainda dividir-se em receita médica normal/não renovável e receita médica renovável. O primeiro tipo é válido por 30 dias consecutivos, a partir da data da prescrição. O segundo tipo de receita é constituída por um original e duas cópias, ou por três exemplares impressos, com a indicação «1.ª via», «2.ª via» e ou «3.ª via» e a sua validade atinge seis meses, a partir da data da prescrição.

Apesar da prescrição por DCI ser obrigatória, a prescrição por denominação comercial é possível para medicamentos que não disponham de genéricos comparticipados, ou em que apenas existam medicamento de marca e nas seguintes exceções, com a justificação técnica do médico junto ao medicamento prescrito:

- Exceção a) Margem ou índice terapêutico estreito
- Exceção b) Reação adversa prévia
- Exceção c) Continuidade de tratamento superior a 28 dias

No caso das exceções a) e b), o utente não pode optar por outro medicamento, enquanto na exceção c) pode exercer esse direito. No momento da dispensa, o farmacêutico tem o dever de informar o utente sobre a existência de um medicamento mais barato, comparticipado pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS), que se encontre disponível na farmácia, uma vez que o utente pode optar por qualquer medicamento com DCI, forma farmacêutica, dosagem e tamanho da embalagem indicado na receita médica, independentemente do preço, assinalando a sua opção com a menção “Direito de opção” no verso da receita [16, 17].

## 7.2. Interpretação, avaliação e aviamento da prescrição

Uma vez validada a prescrição médica, o farmacêutico deve proceder à interpretação e avaliação da mesma, com base no enquadramento clínico e terapêutico do utente. Assim, é importante estabelecer um diálogo com o utente, para compreender qual o destinatário da receita, a sua sintomatologia e se a pessoa em questão sabe porque vai tomar aqueles medicamentos. É também importante detetar possíveis incongruências terapêuticas, sendo por isso necessário analisar a via de administração, a adequação da dose, posologia, possíveis efeitos adversos, contra indicações, possíveis interações, bem como precauções especiais na administração e conservação dos medicamentos. Caso exista alguma dúvida ou problema relacionado com a prescrição é necessário contactar o médico prescritor, através do contacto presente na receita.

Após a avaliação farmacoterapêutica e confirmação da prescrição, realiza-se o processamento informático da receita, procede-se à recolha dos medicamentos e à dispensa destes. Os medicamentos são inseridos no Sifarma® por leitura ótica do código de barras ou digitação do respetivo Código Nacional de Produto (CNP). Segue-se a introdução do organismo de participação, que permite à aplicação informática calcular a percentagem de participação pelo Estado e o valor que o utente tem de pagar, e os dados do utente. No ato da dispensa, o farmacêutico deve prestar ao utente toda a informação necessária, oral e escrita, relativamente aos medicamentos que são dispensados, para que haja uma correta utilização dos mesmos. Aquando do aviamento de uma receita, quando o médico não especifica o tamanho da embalagem, deve dispensar-se a embalagem mais pequena, e quando não especifica a dosagem deve dispensar-se a menor dosagem comercializada. No momento da cedência, o farmacêutico além de garantir que o utente não tem dúvidas, deve assegurar-se da validade do medicamento, do estado da embalagem e das condições de estabilidade. Por fim, confirma-se o nome, a dosagem, a quantidade e o preço dos medicamentos inseridos, finaliza-se a venda e imprimem-se os seguintes documentos:

- **Recibo:** Além dos dados do utente, possui a indicação da farmácia onde foi efetuada a dispensa e ainda informação sobre os produtos dispensados. Este recibo é carimbado e assinado pelo farmacêutico e fornecido ao utente para efeitos de IRS.
- **Documento de faturação:** Este documento é impresso no verso da receita, fornecendo informações sobre: o medicamento dispensado, a farmácia onde foi aviada a receita, o organismo de participação, número de lote, número de série informação sobre. Este documento apresenta um local reservado à assinatura do utente, o “Direito de opção”. Este deve ser assinado, pelo utente, quando existirem MG. Quando um medicamento não é participado, este não é incluído nesta impressão, apenas no recibo final entregue ao utente.

O Sifarma® permite duas opções de venda: a venda suspensa e a venda a crédito. A venda suspensa é realizada quando falta um produto na farmácia indicado na receita, de modo a que o utente possa levar os restantes medicamentos já com a percentagem de

comparticipação do organismo a que pertence, ficando o farmacêutico com a receita e com o talão com um código de barras comprovativo dessa venda. O utente volta posteriormente para o levantamento dos medicamentos em falta. Nesta altura a venda é finalizada e emitido um documento comprovativo. A venda a crédito é usada para utentes fidelizados à farmácia, com ficha criada no sistema informático, que posteriormente regularizarão as suas contas.

### **7.3. Verificação farmacêutica da receita médica após dispensa**

A verificação do receituário assegura a conformidade destes, salvaguardando o reembolso das participações feitas ao longo do mês. Na FP existe um procedimento validado para a verificação de receitas, que se inicia com a conferência da validade/autenticidade da receita, como referido anteriormente. Segue-se a confirmação da correspondência entre o prescrito e o dispensado, isto é, a correspondência entre a frente e a impressão no verso da receita. No caso de existirem incongruências é necessária justificação, que deve constar no verso da receita, bem como a assinatura de quem a escreveu. É ainda necessário conferir o organismo e lote da receita, a assinatura do utente e do farmacêutico, bem como a data e o carimbo da farmácia. Para além desta verificação feita por quem cede o medicamento, as receitas são ainda revistas diariamente por outro profissional, seguindo novamente o protocolo em vigor na FP, e organizadas por organismo e por lote.

### **7.4. Participação de medicamentos**

A participação de medicamentos é um processo que permite que uma percentagem do preço dos medicamentos seja suportada por um organismo específico, ficando ao encargo do utente a diferença entre o valor de PVP total e a participação cedida. A participação é feita com base nos preços de referência atribuídos aos grupos homogêneos, estando instituído um valor máximo a ser participado. No final de cada mês, a farmácia é reembolsada no valor correspondente à participação.

O Decreto-Lei n.º48-A/2010, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial. No regime geral de participação, o Estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos consoante a sua classificação farmacoterapêutica (Portaria n.º 994-A/2010, de 29 de Setembro e pela Portaria n.º 1056-B/2010, de 14 de Outubro). Assim, as participações são fixadas através de escalões, sendo o escalão A participado a 90% do PVP, o escalão B a 69% do PVP, o escalão C a 37% do PVP e o escalão D a 15% do PVP. Os escalões de participação variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda com o consumo acrescido para doentes que sofram de determinadas patologias.

O regime especial de participação de medicamentos prevê dois tipos de participação: em função dos beneficiários e em função das patologias ou de grupos especiais de utentes. A participação do Estado no preço dos medicamentos integrados no

escalão A é acrescida de 5% e nos escalões B, C e D é acrescida de 15% para os pensionistas cujo rendimento total anual não exceda 14 vezes a retribuição mínima mensal garantida em vigor no ano civil transato ou 14 vezes o valor do indexante dos apoios sociais em vigor, quando este ultrapassar aquele montante. A comparticipação do Estado no preço dos medicamentos para os beneficiários do regime especial de comparticipação de medicamentos é de 95% para o conjunto dos escalões, para os medicamentos cujos preços de venda ao público sejam iguais ou inferiores ao quinto preço mais baixo do grupo homogéneo em que se inserem. De referir ainda que, os regimes de comparticipação dos medicamentos para os utentes de determinadas patologias, como por exemplo a doença de Alzheimer ou de Parkinson, são regulados por portarias e despachos específicos, que obrigatoriamente, devem estar devidamente indicados na receita [18-21].

Na FP, a maioria dos medicamentos dispensados com prescrição médica são comparticipados pelos respetivos organismos dos utentes. Os vários organismos apresentam diferentes percentagens de comparticipação, que variam consoante o tipo de medicamento e a cada um deles é atribuído um código (por ex.: 01 - SNS). Além disso, dentro de cada organismo podem existir diferentes regimes de comparticipação (por ex.: 48 - Regime especial de comparticipação do SNS). A grande maioria dos utentes é beneficiários do SNS, contudo existem outros organismos e subsistemas frequentes, como a Direção Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Função Pública (ADSE), a Assistência na Doença aos Militares (ADME), a Assistência na Doença aos Militares da Guarda (ADMG), Serviços de Assistência Médico-Social (SAMS), Sindicato de Bancário do Centro (SBC), entre muitos outros. Em determinadas situações, o utente pode beneficiar de um modelo de complementaridade na comparticipação, no qual dois organismos, como por exemplo um sistema e um subsistema, comparticipam o medicamento. Quando se verifica uma situação de complementaridade é necessário fotocopiar a receita e o respetivo cartão do utente, que identifica o organismo/subsistema, para enviar ao organismo de complementaridade e enviar o original para a entidade principal. Um dos exemplos com o qual me deparei, foi o regime de complementaridade entre o SAMS e o SBC. Um regime muito frequente na FP é o regime pertencente aos utentes do SNS pensionistas do Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios (FASSPIL), que comparticipa a 100% os medicamentos.

## **7.5. Dispensa de estupefacientes/ psicotrópicos**

As características das substâncias estupefacientes e psicotrópicas e o facto de serem passíveis de utilização ilícita, muitas vezes associada a danos e dependência física e psicológica, sujeitam estas substâncias a um controlo rigoroso, razões pelas quais a dispensa destes medicamentos é da exclusiva responsabilidade dos farmacêuticos.

O regime de estupefacientes e psicotrópicos é regulamentado pelo Decreto-Lei n.º 15/93, pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94 e ainda pelo Decreto-Lei n.º 18/2009. O modelo de receita para estes medicamentos é idêntico ao modelo utilizado para os restantes medicamentos, no entanto são necessárias algumas considerações no momento da dispensa e

faturação. Segundo a Portaria n.º 137-A/2012, a prescrição destes medicamentos não pode ser incluída numa receita onde sejam prescritos outros medicamentos. Em cada receita podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, não podendo o número total de embalagens prescritas ultrapassar o limite de duas por medicamento. Tal como em qualquer outra prescrição, é necessário confirmar a autenticidade da receita médica, e em caso de dúvidas o farmacêutico deve entrar em contacto com o médico prescritor para esclarecer a situação. O farmacêutico pode recusar a dispensa quando a receita se encontrar incompleta ou se existirem dúvidas quanto à autenticidade da receita ou identidade do doente. A recusa também é possível se tiverem decorridos mais de trinta dias sobre a data de emissão da prescrição ou se o adquirente for menor de idade e/ou portador de perturbações mentais. Assim, além de verificar se a receita cumpre os requisitos legais, iguais às das receitas normais, é ainda necessário verificar os dados do médico, os dados do adquirente, bem como as etiquetas do médico e local da consulta. A dispensa de estupefacientes e psicotrópicos conduz a um registo informático próprio. O Sifarma® não permite finalizar a venda sem que se insiram os dados necessários e obrigatórios, ou seja, os dados do utente (nome, morada, nº do Bilhete de Identidade (BI) ou Cartão de Cidadão (CC)), data de emissão e de validade, idade e sexo). Quando o adquirente não for o doente a quem se destina a medicação, é também necessário recolher a identificação do adquirente (nome completo, morada, nº de BI ou CC e idade) e confirmá-la [8, 16, 22, 23].

No final da venda, a receita original é fotocopiada e é impresso um documento com os dados do utente, que é anexado a uma cópia da receita. O original da receita é enviado para o organismo de participação, e as cópias são arquivadas durante três anos na farmácia. Mensalmente é enviada uma listagem de entradas e saídas de psicotrópicos e estupefacientes ao INFARMED. Esta listagem é emitida em duplicado, ficando uma das cópias na farmácia, sendo ambas carimbadas e rubricadas pela DT. Anualmente a farmácia faz um balanço de entradas e saídas destes medicamentos, inventariando as existências, procedendo ao fecho das receitas no dia 31 de Dezembro. Durante o meu estágio tive várias oportunidades para dispensar Metilfenidato (Concerta®), entre outros, e para acompanhar todo o processo de dispensa de estupefacientes e psicotrópicos [8, 22, 23].

## **7.6. Dispensa de genéricos - enquadramento legal**

Um MG é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem e com a mesma indicação terapêutica que o medicamento original, de marca, que serviu de referência, e cuja bioequivalência com o medicamento de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados. Em suma, os MG têm a mesma qualidade, eficácia e segurança a um preço substancialmente inferior ao do medicamento original. O Decreto-Lei n.º 176/2006 define que a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de MG está sujeita às mesmas disposições legais dos outros medicamentos, estando dispensada a apresentação de ensaios pré-clínicos e clínicos desde que demonstrada a bioequivalência com base em estudos de biodisponibilidade ou quando estes não forem

adequados, equivalência terapêutica por meio de estudos de farmacologia clínica apropriados. Estes medicamentos são identificados pela sigla “MG” inserida na embalagem exterior do medicamento, e são prescritos pela DCI das substâncias ativas, seguida da dosagem e forma farmacêutica, podendo o médico acrescentar o nome do respetivo titular da AIM ou marca. A prescrição por DCI ou por nome genérico representa uma prescrição de base mais científica e mais racional, e de acordo com a Lei n.º 11/2012 e a portaria nº137-A/2012, a prescrição inclui obrigatoriamente a respetiva DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia, como referido anteriormente [9, 16, 17, 24].

O preço de referência é o preço utilizado pelo SNS para o cálculo da comparticipação do estado. Atualmente o *Preço de Referência* corresponde à média dos 5 preços mais baixos dos medicamentos que integram cada grupo homogéneo. O sistema de preços de referência abrange os medicamentos comparticipados, prescritos no âmbito do SNS, e para os quais já existem MG autorizados, comparticipados e comercializados. Este sistema estabelece um valor máximo a ser comparticipado, correspondendo ao escalão ou regime de comparticipação aplicável calculado sobre o preço de referência ou igual ao PVP do medicamento, conforme o que for inferior, para cada grupo homogéneo [25]. Os MG são comparticipados pelos mesmos escalões de comparticipação que os restantes medicamentos, mas devido ao seu menor preço apresentam maior percentagem de comparticipação.

As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. No momento da dispensa, o farmacêutico deve dispensar o medicamento de menor preço, exceto se essa não for a preferência do utente. No caso da prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias, devidamente identificada com esta alínea c) do nº3 do artigo 6 e 7 da portaria 137-A/2012, o farmacêutico só pode dispensar medicamentos com preço igual ou inferior ao medicamento prescrito [16].

## **7.7. Dispensa de produtos ao abrigo de um protocolo**

A Diabetes Mellitus (DM) afeta um número cada vez maior de pessoas em Portugal. Um estudo publicado, pelo Observatório da Diabetes, sobre a prevalência da DM em Portugal indica que 11,7% da população portuguesa é diabética e que 23,2% apresenta pré-diabetes. Devido à elevada prevalência de DM na população foi criado o programa nacional de prevenção e controlo da DM. No âmbito deste programa têm sido estabelecidos vários protocolos de colaboração, os quais permitiram o acesso, cada vez mais abrangente e harmonizado, dos utentes aos dispositivos para monitorização e tratamento da DM. Assim, o protocolo da diabetes regulado pela Portaria n.º364/2010 define a estabilização dos preços dos reagentes (tiras-teste) para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e as agulhas, seringas e lancetas. Assim, o valor máximo da comparticipação do Estado, no custo

de aquisição dos produtos abrangidos pelo protocolo, varia de 85 % do PVP para as tiras-teste até 100 % do PVP para agulhas, seringas e lancetas [26].

A dispensa destes produtos é realizada mediante apresentação de receita médica, que deve incluir apenas produtos abrangidos pelo protocolo. As receitas são faturadas e submetidas a um organismo de comparticipação específico, como por exemplo, o *DS*. Durante a minha profissionalização na FP, procedi a inúmeras dispensas de produtos abrangidos pelo protocolo da DM

## 8. Automedicação e Indicação Farmacêutica

A automedicação é a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. A utilização de MNSRM é hoje uma prática integrante do sistema de saúde. Contudo, esta prática de automedicação está limitada a situações clínicas bem definidas e deve efetuar-se de acordo com as especificações estabelecidas para aqueles medicamentos. O ato profissional pelo qual o farmacêutico se responsabiliza pela seleção de um MNSRM, com objetivo de aliviar ou resolver um problema de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração, que não apresente relação com as manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente, ou o seu encaminhamento para o médico sempre que se justifique, pode ser definido como Indicação Farmacêutica. Assim, o farmacêutico desempenha um papel chave, não apenas pelos seus conhecimentos e competências técnico-científicas mas também pela sua capacidade de orientar, sugerir, alertar, informar e tentar obter a concordância dos doentes, de modo a garantir a tomada de uma decisão correta sobre a melhor forma de cuidar da sua saúde [27]. As situações passíveis de automedicação são legalmente definidas pelo Despacho n.º 17690/2007.

A eficácia da indicação farmacêutica depende da avaliação farmacêutica do doente e do problema. Portanto, o farmacêutico deve, através de um diálogo adequado ao utente/doente, apurar os sinais e sintomas, a duração do problema, os medicamentos que o doente toma, as alergias e outros problemas de saúde manifestados pelo doente. No final o farmacêutico deve fazer a análise global e selecionar um tratamento que comporte medidas não farmacológicas e, se necessário, farmacológicas, recorrendo a protocolos e normas de orientação terapêutica, que definem e uniformizam a intervenção farmacêutica, sempre que necessário. Temos como exemplos de protocolos, aqueles preparados pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) ou pela Direção Geral da Saúde (DGS), nomeadamente o protocolo da Febre, da Contraceção Hormonal de Emergência, da Dor ou a norma “Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Protões e das suas alternativas terapêuticas”. De salientar que, a indicação terapêutica também inclui a referenciação médica, nomeadamente nas seguintes situações: dor e/ou sintomas graves, sintomas persistentes ou que se agravam, falha terapêutica, suspeita de RAM, febre alta ( $T.> 39^{\circ}$ ) ou com duração superior a 3 dias,

ansiedade, letargia, agitação e hiperexcitabilidade, entre outras. O farmacêutico deve ter atenção especial em determinados grupos mais sensíveis como os lactentes e crianças, grávidas e idosos, bem como doentes crónicos e polimedicados.

Os medicamentos selecionados devem garantir uma boa adesão terapêutica, optando-se por um esquema terapêutico simples, de preferência com um número reduzido de tomas. Antes da dispensa do MNSRM o farmacêutico tem obrigação de se certificar que os sintomas apresentados pelo utente não resultam de RAM ou de um agravamento de uma patologia do utente. No momento da dispensa o farmacêutico deve, de forma clara, explicar ao utente a posologia, modo de administração, precauções de utilização, contra-indicações, interações, possíveis efeitos adversos e a duração máxima do tratamento. É de salientar que a utilização de MNSRM deve estar limitada no tempo e a repetição do seu uso também deve ser limitada, 3 a 4 dias. Em todo o caso, é sempre necessário reforçar que se os sintomas persistirem ou agravarem, é necessário consultar o médico.

Durante o estágio, vários utentes deslocaram-se à FP com queixas de cefaleias, dor músculo-esquelética ou odontológica, febre, tosse, entre outras. Em algumas destas situações, e após avaliação das mesmas, sugeri alguns tratamentos não farmacológicos, como por exemplo a utilização de roupa ligeira e a ingestão de água, ou outros líquidos não alcoólicos, em abundância em situações de febre. Além disso, sugeri também vários tratamentos farmacológicos, como por analgésicos e anti-inflamatórios para a dor, antipiréticos para a febre e xaropes para a tosse de acordo com o tipo de tosse: expetorantes ou mucolíticos no caso de tosse produtiva e antitússicos na tosse seca.

## **9. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

### **9.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene**

O Decreto-Lei n.º 115/2009, que altera o Decreto-Lei n.º 189/2008, estabelece o regime jurídico aplicável aos produtos cosméticos e de higiene corporal. Além disso, especifica detalhadamente estes produtos e define um produto cosmético como qualquer substância ou preparação destinada a ser colocada em contato com as diversas partes superficiais do corpo humano, nomeadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, dentes e mucosas bucais, com a finalidade de, exclusivamente, limpá-los, perfumá-los, modificar o seu aspeto, protegê-los ou de corrigir os odores corporais. Por outro lado, um produto dermofarmacêutico contém uma substância ativa na sua composição, permitindo-lhe uma ação medicamentosa específica no tratamento de determinadas patologias. Os produtos cosméticos e de higiene corporal são certificados pelo INFARMED, que regula e supervisiona o mercado destes produtos [28].

A FP dispõe de várias gamas destes produtos, destinados a várias finalidades, como por exemplo os produtos para acne, pele seca, oleosa ou atópica, protetores solares, produtos de higiene íntima, produtos de rosto, produtos de higiene e cuidado corporal,

produtos de higiene e cuidado capilar, produtos de higiene oral, entre outros. Assim, é necessário que o farmacêutico diferencie um problema estético de outro que implique a referência médica, como é o caso de certas patologias da pele onde se incluem o eczema, a rosácea, a descamação por fungos, a hiperpigmentação entre outras. Dada a diversidade de produtos disponíveis na farmácia, o farmacêutico deve ser capaz de aconselhar e orientar o utente na escolha deste tipo de produtos, garantindo sempre a qualidade e segurança. O farmacêutico deve também identificar o tipo de pele do utente e proceder à adequação dos produtos ao tipo específico de pele do utente. São várias as situações passíveis de resolução com este tipo de produtos, entre as quais se destacam: as dermatites atópica, da fralda ou de contacto, as dermatoses descamativas e seborreicas, as feridas superficiais, o herpes labial, a acne, as queimaduras de primeiro grau, entre outros. Durante a dispensa, o farmacêutico deve aconselhar a correta forma de utilização, a posologia, a duração do tratamento e os possíveis efeitos adversos. Tendo em conta as vastas e imensas gamas de produtos dermofarmacêuticos, cosméticos e de higiene, e considerando o fato de serem pouco abordados durante a faculdade, penso que o estágio na FP foi muito importante porque permitiu uma maior envolvimento com estes produtos.

## 9.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são produtos alimentares que, devido à sua composição ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos géneros alimentícios de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e são comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo, tal como definido pelo Decreto-Lei n.º 227/99 [29]. Este, juntamente com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei nº285/2000, regula o regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial e considera alimentação especial a que corresponde às necessidades nutricionais de pessoas: cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontra perturbado; que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar particulares benefícios da ingestão controlada de certas substâncias contidas nos alimentos; Lactentes ou crianças de 1 a 3 anos de idade em bom estado de saúde. A legislação referida também define que, as disposições aplicáveis a cada um dos seguintes grupos de géneros alimentícios, destinados a uma alimentação especial, são estabelecidas por legislação específica:

- a) Fórmulas para lactentes e fórmulas de transição;
- b) Alimentos à base de cereais e alimentos para bebés destinados a lactentes e a crianças de pouca idade;
- c) Alimentos destinados a serem utilizados em dietas de restrição calórica para redução do peso;
- d) Alimentos dietéticos para fins medicinais específicos;
- e) Alimentos adaptados a um esforço muscular intenso, sobretudo para os desportistas; [29, 30]

Assim, por exemplo, os alimentos dietéticos destinados a fins medicinais específicos são regulados pelo Decreto-Lei n.º 216/2008, que define estes produtos 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. O mesmo diploma classifica os dietéticos destinados a fins medicinais específicos de acordo com as três categorias seguintes:

- a) Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética padrão;
- b) Produtos alimentares nutricionalmente completos com fórmula dietética adaptada a uma doença ou situação sanitária específica;
- c) Produtos alimentares nutricionalmente incompletos com fórmula dietética padrão ou fórmula dietética adaptada a uma doença, anomalia ou situação sanitária específica;

De salientar que denominação de venda dos produtos alimentares destinados a uma alimentação especial deve ser acompanhada pela indicação das suas características nutricionais especiais, bem como do valor energético, salvo no caso dos produtos destinados a lactentes ou crianças de tenra idade em bom estado de saúde, em que é suficiente a indicação do fim a que se destinam. Estes produtos são indicados em diversas situações, tais como: doença celíaca e outras doenças gastrointestinais, situações de disfagia e malnutrição, diarreias, vômitos, situações de perda de peso e ou apetite, stress, pós-operatório, geriatria, gravidez, doenças oncológicas, entre outras. A utilização destes produtos deve ser segura, benéfica e eficaz no que respeita à satisfação das necessidades nutricionais particulares das pessoas às quais estes produtos se destinam, em conformidade com dados científicos geralmente aceites. Assim, é necessário aconselhar apropriadamente os utentes quanto à forma de utilização, precauções de utilização e outras condicionantes pertinentes [31].

Os produtos dietéticos destinados a fins terapêuticos são dispensados com a comparticipação de 100% desde que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto de Magalhães ou nos centros de tratamento dos hospitais protocolados com o referido Instituto. Assim, estes produtos, desde que sejam prescritos sob controlo e vigilância médica e nutricional, necessários aos doentes afetados de erros congénitos do metabolismo são dispensados sem custos para os doentes, tal como definido pelo despacho n.º 14319/2005, alterado pelos despachos n.º 25822/2005 e n.º 4326/2008 [32-34].

Na FP estão disponíveis alguns destes produtos dietéticos destinados a alimentação especial como por exemplo, Fortimel®, Miltina®, Dioralyte®, entre outros. Durante o estágio tive oportunidade para dispensar várias embalagens de Fortimel®, um suplemento oral hiperproteico, bastante utilizado em idosos acamados.

### 9.3. Produtos dietéticos infantis

Os produtos dietéticos infantis são fórmulas especificamente direcionadas para lactentes e crianças até aos 3 anos de idade. A OMS recomenda o aleitamento materno exclusivo durante o primeiro semestre de vida, embora o aleitamento por um menor período ou o aleitamento parcial seja também benéfico, sendo posteriormente introduzidas outras formas de alimentação ao longo do tempo. É ainda desejável que o aleitamento materno prossiga ao longo de todo o programa de diversificação alimentar e enquanto for mutuamente desejado pela mãe e lactente.

Do ponto de vista da evolução maturativa, o lactente normal de termo está preparado para o início da diversificação alimentar a partir dos 4 meses de vida. Nesta idade, o lactente ganha uma maior estabilidade maxilar e do pescoço e o padrão primitivo de sucção começa a modificar-se. Entre os 5 e os 8 meses ocorre uma transição progressiva das funções oromotoras, com a passagem da sucção para a mastigação. A partir deste período o lactente desenvolve assim a capacidade de mastigação devendo esse processo ser estimulado de modo a facilitar a integração na alimentação familiar. Há um período crítico para a introdução de sólidos na alimentação do lactente, e caso a sua introdução não ocorra até aos 10 meses, aumenta o risco de dificuldades na alimentação com impacto negativo nos hábitos dietéticos em idades posteriores. É assim necessário diversificar a alimentação a partir dos 5 - 6 meses de vida tendo em conta aspetos nutricionais e de desenvolvimento do lactente de modo a suprir adequadamente em nutrientes o lactente e a permitir uma transição entre a alimentação láctea exclusiva e a alimentação familiar. Os primeiros alimentos sólidos a introduzir na alimentação dos bebés devem ser os cereais. O leite de vaca não é recomendável antes dos 12 meses. Entre os 12 meses e os 3 anos de idade, a dieta deve ser completamente diversificada [35].

Na vasta gama de produtos dietéticos infantis, destacam-se as fórmulas para lactentes, as fórmulas de transição, os leites de crescimento, as fórmulas especiais para tratamento dietético e os aditivos. As fórmulas para lactentes são os únicos géneros alimentícios transformados que satisfazem integralmente as necessidades nutritivas dos lactentes durante os primeiros meses de vida, até à introdução de uma alimentação complementar adequada, enquanto as fórmulas de transição são os géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada nesses lactentes, tal como definido no Decreto-Lei n.º 217/2008, que estabelece o regime jurídico das fórmulas para lactentes e das fórmulas de transição destinadas a lactentes saudáveis. Consoante a idade do lactente e a necessidade de características especiais para ultrapassar incómodos, ou patologias, associadas à alimentação, existem várias gamas de leites, com diferentes características específicas, como por exemplo leite normal, leite anti obstipante, leite anti regurgitante, entre outros. O regime jurídico aplicável aos géneros alimentícios para utilização nutricional especial, que satisfaçam os

requisitos específicos relativos aos lactentes e crianças de pouca idade, é estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 53/2008 [35, 36].

#### **9.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)**

A fitoterapia inclui os produtos e medicamentos à base de plantas medicinais e tem por objetivo tirar partido das propriedades curativas e preventivas das plantas. Um produto fitoterapêutico é qualquer medicamento cuja composição consista apenas em produtos derivados de plantas no seu estado puro ou transformado, ou nos seus princípios ativos obtidos por extração. Estes apresentam-se nas mais variadas formas, tais como, cápsulas, chás, ampolas, gotas, entre outros, existindo várias gamas e uma imensa variedade destes produtos. Os fitoterapêuticos são utilizados em diversas situações, contudo na FP, é notória uma maior procura de produtos: de emagrecimento, como por ex. o chá Bekunis®; para tratar a obstipação, como por ex. o Chologutt®; para a ansiedade e as insónias, temos como ex. o extrato de Valeriana, entre outros. Na FP, os suplementos nutricionais (nutracêuticos) também são muito procurados, sobretudo para situações de *stress* físico e psicológico, fadiga, má alimentação, entre outras. Os nutracêuticos são constituídos por vitaminas, minerais, antioxidantes, ácidos gordos, entre outros, podendo contribuir para uma melhoria do bem-estar físico e psicológico, contudo, não devem de forma alguma substituir uma alimentação completa e equilibrada. De referir que, é permitida a associação, no mesmo medicamento, de plantas medicinais com vitaminas e sais minerais, desde que estes componentes apresentem uma ação terapêutica complementar.

O farmacêutico desempenha um papel importante no aconselhamento deste tipo de produtos, uma vez que, existe uma ideia generalizada e errada, por parte dos utentes, que pelo fato de se tratarem de produtos naturais, estes não acarretam riscos para a saúde. Assim, o farmacêutico deve avaliar e aconselhar ativamente os utentes. Os produtos fitoterapêuticos e nutracêuticos foram bastante requisitados durante o meu estágio, no qual realizei aconselhamento dispensa de alguns destes produtos, como o Centrum®, Cerebrum® ou o Varimine®.

#### **9.5. Medicamentos de uso veterinário**

O Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, alterado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, estabelece o regime jurídico dos medicamento veterinários, os quais define 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.” Estes medicamentos estão identificados pela inscrição “uso veterinário” em fundo verde e não são comparticipados [37, 38].

Na FP os produtos veterinários estão armazenados num local distinto dos medicamentos destinados ao uso humano, sendo que os mais requisitados são os antiparasitários, de uso interno e externo, pílulas anticoncepcionais para animais de estimação, bem como vacinas para animais de criação. Dada a localização da FP, junto a zonas rurais, estes medicamentos são solicitados com alguma frequência, pelo que o farmacêutico deve estar preparado para, no momento da dispensa, aconselhar o utente, tendo em conta as medidas de profilaxia e higiene adequadas. Além disso, o farmacêutico deve alertar para a necessidade de vacinação dos animais, para as idas ao veterinário e para as doenças transmissíveis ao Homem. Nas situações em que existe prescrição de medicamentos de uso humano, por parte do médico veterinário, é necessário arquivar a receita como comprovativo da cedência do respetivo medicamento. Durante o estágio na FP tive oportunidade para aconselhar e dispensar alguns medicamentos veterinários, como por exemplo os antiparasitários para animais domésticos ou a Terramicina® para galinhas.

## 9.6. Dispositivos médicos

Tal como definido pelo Decreto-Lei n.º 145/2009, que 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, um dispositivo médico “é 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, de uma lesão ou de uma deficiência, estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico e controlo da conceção. O mesmo diploma também classifica os dispositivos médicos, que são integrados nas classes I, IIa, IIb e III, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico, sendo a sua classificação realizada nos termos previstos no anexo IX, parte integrante do referido Decreto. Assim, os critérios utilizados para classificar os dispositivos médicos são: o fim a que se destina, o risco inerente à conceção e fabrico, a anatomia afetada, a invasibilidade e a duração de utilização [39].

A FP comercializa vários dispositivos médicos, indicados na prevenção, cura ou co-adjuvância no tratamento de uma determinada patologia ou situação de saúde. Os produtos mais requisitados, alguns dos quais tive oportunidade para dispensar, foram: as gazes esterilizadas e adesivos, as ligaduras e os pensos, os preservativos e os testes de gravidez, as fraldas, as meias elásticas entre outros. No momento da dispensa, aconselhei os utentes sobre a correta forma de utilização dos dispositivos.

## 10. Outros cuidados de saúde prestados na Farmácia Popular

As farmácias foram evoluindo na prestação de serviços de saúde e, de meros locais de venda de medicamentos, transformaram-se em importantes espaços de saúde e de prestação de cuidados, reconhecidos pelos utentes [40]. Estes cuidados têm como objetivo disponibilizar um maior controlo do estado de saúde e uma melhoria na qualidade de vida do utente. Dada a posição privilegiada do farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, para atuar junto da população, educando e aconselhando, com o objetivo de prevenir a doença, promover a saúde e melhorar a qualidade de vida, a prestação de serviços de saúde foi-se tornando intrínseca no quotidiano da farmácia [1].

A FP disponibiliza vários serviços, nomeadamente a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, que permitem a medição de indicadores do estado de saúde do doente, a administração de injetáveis, bem como a realização de rastreios gratuitos. Os utentes que utilizam estes serviços possuem um cartão, onde se registam os valores das medições, por forma a manter um historial do utente. Aquando da prestação destes serviços, o farmacêutico, além de informar e explicar os resultados obtidos, adequando a linguagem ao utente, tem a responsabilidade de sensibilizar os utentes para os fatores de risco e aconselhar medidas não farmacológicas ou eventual reencaminhamento médico, fomentando um estilo de vida saudável.

### 10.1. Determinação dos parâmetros fisiológicos

A determinação dos parâmetros fisiológicos é um dos serviços mais requisitados na FP, não comportando qualquer custo para o utente, e engloba a antropometria e a medição da pressão arterial. A antropometria, isto é, a medição do indivíduo humano, não é uma preocupação meramente estética, mas um importante parâmetro correlacionado com a obesidade, a síndrome metabólica e a *DM*. A FP dispõe de um aparelho digital que faz a medição do peso e altura, calculando o respetivo índice de massa corporal (IMC) do utente. O IMC é um índice simples, que expressa a relação entre o peso (massa corporal) e a altura de um indivíduo, traduzindo-se pelo quociente entre a massa corporal em quilos e o quadrado da altura em metros ( $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$ ), e tem sido usado frequentemente para estimar o peso ideal ou a obesidade. Segundo a OMS, quando o IMC é maior do que ou igual a 25, o indivíduo tem excesso de peso, e quando é igual ou superior a 30 tem obesidade. O IMC fornece uma medição do excesso de peso e da obesidade muito útil, porque é a mesma para ambos os sexos e em todas as idades dos adultos. No entanto, deve ser considerado como um guia geral, uma vez que pode não corresponder ao mesmo nível de gordura em diferentes indivíduos. Sempre que prestei este serviço no decurso do meu estágio, preocupei-me em questionar o utente acerca do seu estilo de vida, nomeadamente, o tipo de alimentação, a atividade física que realiza e a frequência da mesma, a medicação que faz. Tendo em conta as características e os resultados obtidos para cada utente, aconselhei os utentes a mudar

alguns hábitos prejudiciais e incentivei a manutenção de um peso saudável e a sua verificação regular.

A hipertensão arterial é um dos principais problemas de saúde pública nos países desenvolvidos, constituindo um dos maiores fatores de risco para o aparecimento de doenças cardiovasculares. Devido ao caráter silencioso desta doença, é necessário incentivar a população a adotar um estilo de vida saudável e a medir regularmente a pressão arterial, uma vez que é essencial na deteção e monitorização da hipertensão arterial. Os valores de pressão arterial referência são os definidos nas *guidelines* da Sociedade Europeia Hipertensão e da Sociedade Europeia de Cardiologia [41].

A determinação da pressão arterial é um dos serviços mais requisitados na FP e são várias as razões que levavam os utentes a recorrer a este serviço, nomeadamente utentes com a sensação de mau estar, fraqueza ou tonturas, doentes hipertensos que pretendam monitorizar os seus valores de pressão arterial, utentes com curiosidade, entre outras. Para tal, a FP disponibiliza um medidor automático de pressão arterial, que fornece os valores de pressão arterial, bem como a pulsação. Assim sendo, no decurso do meu estágio tive inúmeras oportunidades para prestar este serviço. Antes de se iniciar o procedimento é necessário garantir que o utente não fumou, praticou exercício físico ou tomou café/bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos. Além disso, é fundamental garantir que a pessoa descansou alguns minutos, e que a braçadeira está colocada adequadamente. Durante a medição, o utente deve estar confortável, o braço deve estar relaxado e acomodado numa superfície plana, sempre livre de roupa e relógios apertados e deve permanecer imóvel e sem falar durante a medição. Quando se trata de um Hipertenso diagnosticado é importante perguntar ao utente qual a medicação que toma e qual a adesão à terapêutica. Nestes casos, o farmacêutico assume um papel essencial na promoção de medidas não farmacológicas tais como a redução da ingestão de sal, prática regular de exercício físico, redução da ingestão de gorduras e de álcool, aumento da ingestão de frutas e vegetais e cessação dos hábitos tabágicos. Nas situações em que o utente apresente valores muito acima ou abaixo do normal, é necessário aconselhar o utente a monitorizar a sua pressão arterial durante alguns dias. Se os valores se mantiverem recorrentemente alterados, é necessário encaminhar para um médico.

Quando a determinação é feita em utentes não diagnosticados com hipertensão e estes apresentam valores elevados, não se deve alarmar o doente, explicando que poderá ser uma situação pontual com origem em variadíssimos fatores. Nesta situação, é necessário aconselhar o utente a monitorizar semanalmente a sua pressão arterial durante um mês, bem como medidas não farmacológicas. Por vezes as medidas não farmacológicas são suficientes para se notarem alterações na pressão arterial, contudo quando não se verificam melhorias ou quando a pressão se encontra recorrentemente elevada, é necessário encaminhar o utente para o médico, juntamente com o registo das determinações. Sempre que se efetue uma determinação da pressão arterial é necessário registar o dia, a hora, os valores de pressão arterial e a frequência cardíaca, num cartão específico, acima referido [41].

## 10.2 Determinação de parâmetros bioquímicos

Na FP também é possível determinar valores de parâmetros bioquímicos, sendo de destacar a determinação da glicemia, do colesterol e triglicérides. Estas medições têm um custo para o utente e nunca devem ser encaradas como diagnósticas. Quando os utentes apresentam valores muito desviados do padrão normal, é necessário aconselhar o utente a repetir o doseamento num outro dia e informar que podemos estar perante uma situação pontual. Caso a situação seja recorrente, o farmacêutico deve encaminhar o utente para o médico. Os resultados são posteriormente registados num cartão apropriado com a data e hora da medição. Independentemente do parâmetro bioquímico, o seu valor é registado no cartão de medições do utente, bem como numa ficha de registo de determinação de parâmetros que a FP possui.

A determinação da glicemia é um dos parâmetros essenciais para o diagnóstico e controlo da DM, permitindo identificar suspeitas de doentes diabéticos e verificar a eficácia terapêutica nos doentes já diagnosticados. Deste modo pode prevenir-se ou atrasar-se o aparecimento de complicações. Segundo a OMS, os valores normais de glucose no sangue em jejum são os inferiores a 110 mg/dl e os valores normais de glucose pós-prandial são os menores que 140 mg/dl. O farmacêutico desempenha um papel crucial no acompanhamento do doente diabético, devendo promover a adesão ao tratamento farmacológico e não farmacológico, que passa pela prática regular de exercício físico e alimentação moderada, ensinar o utente a identificar uma crise de hiperglicemia e de hipoglicémia, e ainda deve encorajar a autovigilância. A medição é feita por punção capilar, usando um aparelho digital (AccuChek®) que utiliza tiras-teste próprias. Antes de se realizar a punção, é sempre necessário desinfetar o dedo, sendo todo o material descartado para um contentor de plástico destinado ao efeito. Quando os valores da determinação surgem acima dos valores desejáveis num doente não diagnosticado, o farmacêutico deverá tentar perceber a causa e aconselhar a monitorização, bem como a adoção de medidas não farmacológicas, explicando as consequências da doença. Se os valores se mantiverem recorrentemente elevados o utente deverá ser aconselhado a procurar o médico [42].

Na FP também é possível realizar a determinação de colesterol total. O metabolismo lipídico pode ser perturbado de várias formas, levando a alterações nos níveis e/ou função das lipoproteínas plasmáticas - dislipidémia - o que por si só e através da interação com outros fatores de risco cardiovasculares podem afetar o desenvolvimento da aterosclerose. A determinação do colesterol total pode ser feita em qualquer altura do dia, e o procedimento realizado é idêntico ao da determinação da glicémia, contudo a quantidade de sangue tem de ser superior e o aparelho (Accutrend plus®), bem como as tiras-teste são diferentes. Os valores de referência para o colesterol total situam-se abaixo dos 190 mg/dl. Mais uma vez, o farmacêutico deve interpretar os valores obtidos, promovendo a adesão à terapêutica, se for esse o caso, e aconselhar medidas não farmacológicas, tais como uma dieta pobre em gorduras ou a realização de atividade física regularmente [43].

Durante o estágio, por várias vezes procedi à medição destes parâmetros bioquímicos, além disso tive a oportunidade para realizar dois rastreios, um de colesterol e outro de diabetes, e efetuar as determinações dos respetivos parâmetros aos participantes, o que facilitou bastante a posterior prestação destes serviços.

## 11. Preparação de medicamentos

Os manipulados são medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais ou oficinais, cuja preparação compete às farmácias, sob a direta responsabilidade do farmacêutico, sendo a sua a prescrição e preparação reguladas pelo Decreto-Lei nº 95/2004. Atualmente, apesar de potencialmente vantajosos, sobretudo para doentes pediátricos e geriátricos pela necessidade de ajuste de dose, os medicamentos manipulados são pouco prescritos. Estes conduzem a uma otimização do tratamento, seja pela redução de intolerâncias, pela adequação da dose em doentes com o perfil farmacocinético alterado ou pela racionalização do consumo. Contudo, na FP não se preparam manipulados devido à escassa procura dos mesmos. O diploma acima referido estabelece que, ao preparar um medicamento manipulado, o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação, observando para o efeito as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, aprovadas pela portaria n.º 594/2004. As deliberações n.º1498/2004 e n.º 1500/2004 aprovam duas listas, respetivamente, uma com as substâncias que não podem ser utilizadas na preparação e prescrição de manipulados, por questões da saúde pública, e a outra com o equipamento de laboratório mínimo que a Farmácia deve conter [44-47]. As matérias-primas utilizadas na preparação de medicamentos manipulados têm que cumprir as exigências da respetiva monografia, inscrita na Farmacopeia Portuguesa ou nas farmacopeias de outros estados membros da Comunidade Europeia. Assim, as matérias-primas adquiridas têm de se acompanhar pelo respetivo boletim de análise, que certifica a conformidade do produto [44].

Segundo o Decreto-Lei nº 106-A/2010, é obrigatória a dispensa de manipulados mediante a apresentação de uma receita eletrónica. Excecionalmente, as receitas manuais que contenham manipulados, só poderão ser comparticipadas caso apresentem a menção de situação de exceção. Além disso, receitas devem conter apenas um manipulado, bem como as indicações, expressas pelo médico, da palavra manipulado e da designação f.s.a (faça segundo a arte). Os medicamentos manipulados são passíveis de comparticipação, mantendo-se atualmente a comparticipação em 30% do seu preço para os preparados oficinais incluídos na Farmacopeia Portuguesa ou no Formulário Galénico Nacional e as fórmulas magistrais que constam da lista de medicamentos manipulados comparticipáveis de acordo com estabelecido no Decreto-Lei n.º 48-A/2010, com as devidas alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010. O despacho nº 18694/2010 aprova a lista de medicamentos manipulados comparticipados [19, 48].

Antes da preparação do manipulado é da competência do farmacêutico verificar a validade da prescrição, a dosagem, a via de administração, a posologia e a existência de incompatibilidades físico-químicas entre os diferentes constituintes. De acordo com a Portaria n.º 594/2004, o procedimento de preparação de um manipulado exige o preenchimento de uma ficha de preparação onde deve ser registado o número de lote, substâncias utilizadas e respetivo lote, modo de preparação, dados do utente e do prescriptor, controlo de qualidade, prazos de utilização e condições de conservação, bem como o cálculo do respetivo preço de venda ao público. No final da manipulação devem ser efetuadas todas as verificações necessárias garantindo a qualidade do medicamento manipulado final, incluindo a verificação das características organoléticas e qualquer exigência da respetiva monografia. Depois de preparado, é necessário acondicionar adequadamente o medicamento manipulado, em recipiente apropriado, tendo em conta a forma farmacêutica e a composição, garantindo que as embalagens primárias são de boa qualidade, impedindo interferências e cedência dos constituintes. Segue-se a rotulagem do manipulado preparado, que deve fornecer toda a informação necessária ao doente, nomeadamente, a identificação da farmácia, do DT, do médico prescriptor e do doente, a formulação do medicamento, o n.º de lote, as substâncias utilizadas e respetivo lote, a via de administração e posologia, bem como o prazo de validade, as condições de conservação e eventuais instruções especiais, como, por exemplo, “agitar antes de usar” ou “uso externo”[45].

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias de oficina obedece ao disposto na Portaria n.º 769/2004, sendo efetuado com base no valor dos honorários de preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de acondicionamento, de acordo com a fórmula:

$$\text{PVP} = (\text{valor dos honorários de preparação} + \text{valor das matérias-primas} + \text{valor dos materiais de embalagem}) \times 1,3, \text{ acrescido o valor do IVA à taxa em vigor};$$

O cálculo do valor dos honorários de preparação tem por base um fator (F), que é multiplicado por um valor que varia consoante a forma farmacêutica do produto acabado e as quantidades preparadas. No caso de dispensa de substâncias a granel, não se aplicam quaisquer valores de honorários. Este fator é atualizado, automática e anualmente, na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo INE para o ano anterior. O valor das matérias-primas é calculado de acordo com o respetivo preço de aquisição, deduzindo o IVA, e com a quantidade utilizada, aplicando-se um fator multiplicativo, que varia com a quantidade: quilograma (1,3), hectograma (1,6), decagrama (1,9), grama (2,2), decigramma (2,5) e centigramma (2,8). Quanto ao valor dos materiais de embalagem, este é determinado pelo seu valor de aquisição, com a dedução do respetivo IVA, multiplicado pelo fator 1,2 [49].

Por fim, alguns documentos têm, obrigatoriamente, de ser arquivados durante um mínimo de 3 anos, designadamente os registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida, os boletins de análise de todas as matérias-primas, referindo para cada uma o respetivo fornecedor, e ainda os registos referentes às preparações efetuadas, inscritos na

ficha de preparação do medicamento manipulado à qual se deve anexar a fotocópia da respetiva receita médica e do rótulo.

## **12. Contabilidade e gestão**

### **12.1. Legislação laboral**

O Decreto-Lei n.º 53/2007, que regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina, foi alterado pelos Decretos-Lei n.º 7/2011 e n.º 172/2012, que vêm dispor que as farmácias de oficina podem funcionar 24 horas por dia, sete dias por semana, em articulação com o regime de turnos. O Decreto-Lei n.º 7/2011 também dispõe que o período e funcionamento semanal das farmácias de oficina, que abrange os períodos de funcionamento, diário e semanal, e os turnos de serviço permanente e de regime de disponibilidade, está sujeito a um limite mínimo de funcionamento e a um horário padrão, a definir por portaria. Assim, a Portaria n.º 277/2012 define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos. Esta portaria, bem como a respetiva retificação da mesma introduzida pela portaria n.º 14/2013, definem que o período de funcionamento semanal das farmácias de oficina tem o limite mínimo de 44 horas. Além disso, também definem que o período de funcionamento diário das farmácias de oficina deve ser fixado em termos que garantam a abertura ao público de segunda a sexta-feira, das 10 às 12 horas e 30 minutos e das 15 às 18 horas e 30 minutos, e ao sábado, das 10 às 12 horas e 30 minutos [50-52].

### **12.2. Processamento de receituário e faturação**

Tal como já foi referido, para que a farmácia possa ser reembolsada no valor das participações feitas ao longo do mês, é necessário que todas as prescrições estejam em conformidade, razão pela qual o farmacêutico confere o receituário no momento da dispensa. Após indicação, no programa informático, da entidade de participação é automaticamente atribuído um lote e um número a cada receita. No verso da receita é impresso o documento de faturação com a descrição dos produtos dispensados e respetivas quantidades, o organismo responsável pela participação, identificação da farmácia e DT, número, o lote e série da receita, bem como o preço unitário de cada medicamento, a percentagem de participação, o custo para o utente e o custo total. O receituário é conferido e assinado aquando da cedência para garantir que efetivamente foi processado de forma correta e, caso seja detetado algum erro poderá contactar-se o doente e regularizar a situação. Além da verificação no momento da dispensa, o receituário é revisto diariamente por um segundo profissional, tal como disposto no protocolo de verificação de receituário da FP. Uma vez concluída esta segunda conferência, as receitas são organizadas por número da receita, até um máximo de 30 receitas por lote. Os diferentes lotes são agrupados em gaveta própria, de acordo com o organismo de participação.

No final de cada mês ou quando um lote está completo, estes são fechados, mesmo que não estejam completos com as 30 receitas, emitindo-se o verbete de identificação do lote, por via informática, que consiste num resumo das 30 receitas desse lote, no qual consta o nº de lote, a quantidade de receitas do lote, o valor a pagar pela entidade, respeitante ao total das receitas, os encargos dos utentes, entre outros. Este documento é carimbado e anexado às receitas do lote em questão. No último dia de cada mês é emitida, após o fecho dos lotes para cada organismo, a relação-resumo de lotes, em triplicado, e a fatura mensal de medicamentos de cada entidade responsável pelas comparticipações, em quadruplicado. Cada um destes documentos é devidamente validado através do carimbo e rúbrica do DT. O receituário é, então, enviado às respetivas entidades. Os lotes referentes ao SNS, juntamente com os verbetes de identificação de lote, a relação de resumo de lotes e a fatura mensal em duplicado, são enviados para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). Os lotes das restantes entidades, fazendo-se acompanhar pela relação-resumo de lotes em duplicado e pelas faturas mensais em triplicado, são enviados até ao dia 10 de cada mês para a ANF. Depois de conferido o receituário, o montante da comparticipação é reembolsado pela ANF, que funciona como intermediário entre as farmácias e os vários organismos de comparticipação. No decurso da conferência das receitas no CCF, caso seja detetada alguma irregularidade, as receitas são devolvidas. A farmácia poderá então recorrer novamente à sua correção ou emitir as notas de crédito ou débito, enviando-as para o CCF com a fatura mensal do mês seguinte. Durante o estágio tive oportunidade para acompanhar todo o processo de processamento de receituário acima descrito, bem como para o realizar.

### **12.3. Documentos contabilísticos e princípios fiscais**

Apesar do contabilista ser o elemento responsável por toda a parte burocrática da contabilidade, o farmacêutico deve possuir algumas noções do funcionamento da farmácia enquanto empresa, uma vez que diariamente contacta com vários documentos contabilísticos (Anexo XVIII). Além dos aspetos legais e funcionais dos vários documentos contabilísticos, existem também aspetos fiscais que o farmacêutico deve conhecer. Entre os quais, destacam-se:

- Imposto sobre o valor acrescentado (IVA): o valor deste imposto encontra-se dependente do valor das compras e das vendas de cada mês. De acordo com as leis em vigor, na farmácia existem produtos com IVA a 6% ou a 23%.
- Imposto sobre o rendimento das pessoas singulares (IRS): todos os produtos de 6% de IVA entram para as despesas de IRS, enquanto os produtos a 23% só entram quando acompanhados de receita médica.
- Imposto sobre o rendimento das pessoas coletivas (IRC): é calculado com base no rendimento gerado pela farmácia durante o ano.

## 13. Conclusão

A realização do estágio na farmácia comunitária, além de muito importante, numa perspectiva de preparação para o mercado de trabalho, é fundamental para consolidar e aplicar toda a formação académica teórica adquirida ao longo dos últimos cinco anos, bem como para o reconhecimento de que a formação é um desafio para toda a vida.

Antes de mais, quero agradecer à Dra. Luísa Roque por me ter possibilitado o estágio na sua farmácia, bem como a toda a equipa pela paciência e dedicação que teve comigo e por tudo que me ensinou durante o estágio. Iniciei o estágio na receção, conferência e armazenamento de encomendas, que é sem dúvida o mais lógico pois permitiu-me conhecer a organização física e funcional da farmácia, assim como familiarizar-me com os produtos. Apesar do vasto conhecimento que adquirimos durante o curso, nada nos prepara para vastidão de produtos no mercado. Durante o decorrer do estágio fui executando outras tarefas como separação de lotes para faturação, controlo de validades, reposição de *stocks*, devolução e concessão de empréstimos, aviamento dos produtos para os lares e clínicas, entre outras e fui-me sentindo cada vez mais à vontade não só com os medicamentos e produtos que me passaram diariamente pela mão, mas também com o quotidiano e com as pessoas da farmácia. Estive também presente no aconselhamento de várias situações de prescrição médica e de automedicação, prestando ao utente as informações necessárias, apesar de uma alguns receios iniciais. Com o passar do tempo, a vontade de ajudar, aprender e contribuir fez com que eu deixa-se para trás a intimidação e os receios iniciais, de não conseguir ajudar ou esclarecer eventuais dúvidas.

É curioso que, numa fase em que é suposto materializar o enorme conhecimento adquirido e adaptá-lo à realidade, seja também o período em que aprendemos a respeitar o nosso conhecimento e a aceitar a nossa ignorância. Assim sendo, considero que o estágio foi uma experiência única pela qual estou verdadeiramente agradecido à equipa que me recebeu e me fez sentir acolhido, transmitindo-me os valores e a postura farmacêutica necessária ao exercício da profissão.

## 14. Bibliografia

1. Conselho Nacional da Qualidade, O.d.F.- **Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária**. 3º ed. 2009.
2. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
3. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
4. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 1428/2007, de 2 de Novembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
5. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 455-A/2010, de 30 de Junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
6. INFARMED, C. D.- **Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro de 2007** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
7. INFARMED, G. J. e C. - **Deliberação n.º 2473/2007, de 28 de Novembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
8. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
9. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
10. Saúde, O. M.- **Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013** [Em linha]. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 16ª Edição. Disponível em [www.whocc.no](http://www.whocc.no).
11. INFARMED, G. J. e C. - **Despacho n.º 21 840/2004, de 12 de Outubro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
12. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 112/2011, de 29 de Novembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
13. INFARMED, G. J. e C. - **Lei n.º 25/2011, de 16 de Junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
14. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
15. INFARMED- **Farmacovigilância** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
16. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
17. INFARMED, G. J. e C. - **Lei n.º 11/2012, de 8 de março** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
18. Saúde, M.- **Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de Maio** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

19. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
20. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
21. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 1056-B/2010, de 14 de Outubro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
22. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
23. INFARMED, G. J. e C. - **Lei n.º 18/2009, de 11 de Maio** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
24. INFARMED- **Medicamentos Genéricos** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt/](http://www.infarmed.pt/).
25. INFARMED- **Sistema de Preços de Referência** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
26. INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 364/2010, de 23 de Junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
27. INFARMED, G. J. e C. - **Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
28. INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 115/2009, de 18 de maio** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).
29. Saúde, M.- **Decreto-Lei n.º 227/99, de 22 de Junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
30. Saúde, M.- **Decreto-Lei n.º 285/2000, de 10 de Novembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
31. Pescas, M. A. D. R.- **Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de Novembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
32. Saúde, M.- **Despacho n.º 14319/2005, de 29 de junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
33. Saúde, M.- **Despacho n.º 4326/2008, de 19 de Fevereiro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
34. Saúde, M.- **Despacho n.º 25822/2005, de 15 de Dezembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
35. Guerra, A. et al.- **Alimentação e nutrição do lactente. Acta Pediátrica Portuguesa**. ISSN 0873-9781. Vol. 43 (2012).
36. República, A.- **Lei n.º 53/2008, de 25 de Março** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
37. Pescas, M. A. D. R.- **Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).
38. Pescas, M. A. D. R.- **Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

39.Saúde, M.- **Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.dre.pt](http://www.dre.pt).

40.INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

41.Mancia, G., [et al.]- 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Eur Heart J.** Vol. 34, n.º 28 (2013), p.2159-219.

42.Ryden, L., [et al.]- ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). **Eur Heart J.** (2013).

43.Reiner, Z., [et al.]- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). **Eur Heart J.** Vol. 32, n.º 14 (2011), p.1769-818.

44.INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

45.INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

46.INFARMED, G. J. e C. - **Deliberação n.º1498/2004, de 7 de Dezembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

47.INFARMED, G. J. e C. - **Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

48.INFARMED, G. J. e C. - **Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

49.INFARMED, G. J. e C. - **Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

50.INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 7/2011, de 10 de Janeiro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

51.INFARMED, G. J. e C. - **Decreto-Lei n.º 172/2012, de 1 de agosto** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).

52.Saúde, M.- **Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro** [Em linha]. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt).



# CAPÍTULO 3: A REAÇÃO DE MICHAEL NA PREPARAÇÃO DE ESTERÓIDES POTENCIALMENTE BIOATIVOS

## 1. Introdução

### 1.1. Esteróides

Os esteróides constituem uma extensa família de compostos orgânicos e estão largamente distribuídos na natureza, onde desempenham um importante papel na atividade vital, nomeadamente, de animais, plantas e fungos <sup>1</sup>. Porventura, estes compostos formam um dos grupos de produtos naturais mais investigados nas últimas décadas <sup>2</sup>.

#### 1.1.1. Generalidades estruturais

No início da década de 1930, os químicos começaram a reconhecer semelhanças entre um grande número de produtos naturais e a elucidar as suas estruturas, incluindo os esteróides, abrindo assim caminho para a investigação em química destes compostos. A estrutura característica básica dos esteróides, comumente denominada “núcleo esteróide”, consiste em quatro anéis fundidos (designados A, B, C e D). Esta estrutura hidrocarbonada é quimicamente designada ciclopentanoperhidrofenantreno, uma vez que resulta da fusão de um núcleo perhidrofenantreno, constituído por três anéis ciclohexano (A, B e C), com um anel ciclopentano (D) (Figura 1) <sup>1</sup>.

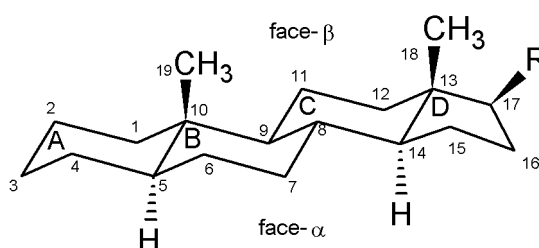


Figura 1: Estrutura-base de 5 $\alpha$ -esteróides

Em termos estereoquímicos, apesar dos anéis ciclohexano poderem sofrer uma inversão na conformação, os esteróides são estruturas relativamente rígidas, apresentando habitualmente pelo menos um sistema de anéis fundidos na conformação *trans*, e estes anéis são diequatoriais um para o outro. Quando o núcleo esteróide é representado na forma planar, um átomo ou um grupo ligado a um anel é denominado  $\alpha$  (alfa) quando se encontra abaixo do plano ou  $\beta$  (beta) quando se situa acima do plano, uma vez que foi estabelecido que os metilos angulares nas posições 18 e 19 são  $\beta$ -axiais, isto é, estão acima do plano e são

perpendiculares a este. De referir ainda que as ligações  $\alpha$  são representadas como linhas a tracejado, enquanto as ligações  $\beta$  são representadas como linhas contínuas preenchidas <sup>1, 3</sup>.

### 1.1.2. Características gerais, fisiológicas e farmacológicas

A extensa família dos esteróides inclui as hormonas adrenocorticais (mineralocorticóides e glucocorticóides), as hormonas sexuais (estrogénios, progestagénios e androgénios), os ácidos biliares, derivados da vitamina D, os neuroesteróides, entre outros, assumindo um papel determinante em diversas funções biológicas essenciais <sup>1, 3-4</sup>. Neste âmbito e por exemplo, as hormonas esteróides são responsáveis pelos caracteres sexuais primários e secundários de machos e fêmeas e desempenham um papel fundamental em vários processos fisiológicos, incluindo o crescimento celular.

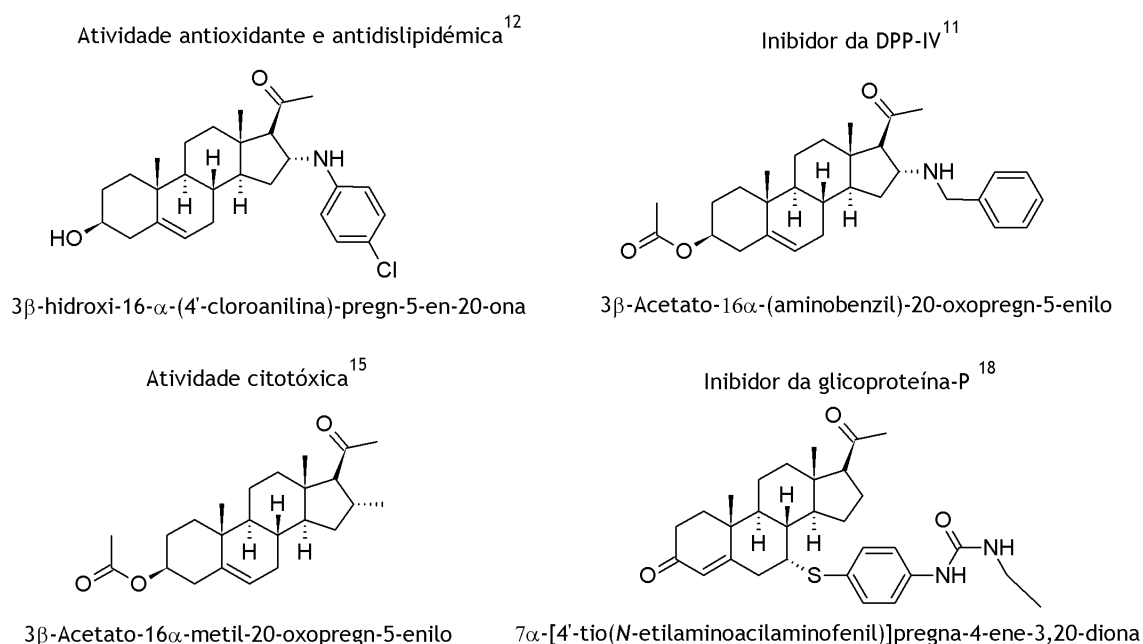
Atendendo às funções dos esteróides no organismo humano, qualquer anormalidade na sua síntese, metabolismo e interação com os seus recetores pode contribuir para uma variedade de doenças <sup>1</sup>. Um aspecto a destacar é o facto de alguns tumores, como o cancro da mama dependente de estrogénios, o cancro do endométrio e cancros da próstata, dependerem da presença de hormonas sexuais para proliferarem <sup>1, 5</sup>.

A evidência da presença do núcleo esteróide em produtos naturais e da sua importância fisiológica e fisiopatológica abriu novas perspectivas em química farmacêutica e terapêutica <sup>4</sup>, uma vez que fornece a base estrutural para modificações sintéticas <sup>6</sup>. Além disso, o núcleo esteróide tem estado associado a menor suscetibilidade a resistências e é não-tóxico e altamente biodisponível, devido à sua capacidade para penetrar as membranas biológicas <sup>6-7</sup>. Neste contexto, por exemplo, a funcionalização do núcleo esteróide com uma função  $\alpha, \beta$ -insaturada pela introdução de heteroátomos (S, N e O), nomeadamente por adição nucleofílica, foi descrita como uma potencial forma de modulação das atividades biológicas de novas entidades químicas recém-geradas <sup>4, 8</sup>. Os esteróides modificados constituem uma importante ferramenta farmacoterapêutica pois, além da sua utilidade em várias situações patológicas, as alterações estruturais permitem revelar e melhorar alguns dos efeitos fisiológicos dos esteróides. Assim, através do desenvolvimento e utilização de compostos esteróides, têm-se alcançado vários progressos notáveis, e, atualmente, várias hormonas sexuais e outros esteróides são utilizados no tratamento de uma variedade de distúrbios associados com o desenvolvimento sexual e os ciclos sexuais, bem como na terapia seletiva de tumores malignos da mama e da próstata <sup>1</sup>. Outra importante área de aplicação de esteróides modificados é no diagnóstico, onde, por exemplo, alguns esteróides modificados são utilizados como haptenos para análise imunoquímica, entre outros <sup>9</sup>.

Apesar da ampla utilização de hormonas sexuais e dos seus derivados na terapêutica de variadas patologias, podem surgir efeitos secundários indesejáveis devido às suas atividades hormonais primárias. Atualmente, a principal força motriz para a preparação de compostos esteróides é o desenvolvimento de novos análogos para um novo alvo biológico, diferente de um recetor clássico da hormona, permitindo assim a redução ou a eliminação dos efeitos hormonais indesejáveis. Uma das estratégias para modificar a atividade biológica

passa por sintetizar derivados heterocíclicos que não são reconhecidos pela recetor da hormona em consequência da sua estrutura específica. Além disso, durante os últimos anos, vários resultados experimentais revelaram, por exemplo, que vários esteróides heterocíclicos, naturais ou sintéticos, desempenham papéis importantes nos mecanismos complexos de transdução de sinal, e, por conseguinte, afetam a proliferação de células cancerígenas, sem influenciar a divisão de células normais. Consequentemente, uma variedade de esteróides com estruturas invulgares e interessantes tem sido sintetizado e avaliado quanto à sua atividade anti tumoral <sup>10</sup>.

Neste âmbito, vários grupos de pesquisa, com a intenção de melhorar os aspetos farmacodinâmicos e farmacocinéticos de uma molécula-mãe ou de obter compostos que contenham elementos da molécula-mãe mas tenham propriedades novas e/ou que afetem novos alvos moleculares, sintetizaram vários derivados importantes em termos biológicos <sup>11</sup>. De facto, a literatura está repleta de exemplos de compostos biologicamente ativos, obtidos por manipulação sintética do núcleo esteroide de várias hormonas (exemplos na Figura 2), tais como vários derivados sintéticos pregnanos que exibiram atividade conjunta antioxidante e antidislipidémica <sup>12</sup>. Vários estudos com derivados da pregnenolona revelaram ainda outras atividades, nomeadamente anti-inflamatória <sup>13</sup>, antiasmática <sup>14</sup>, citotóxica <sup>15</sup>, antivírica <sup>16</sup>, neurosteróide <sup>17</sup> inibidora da glicoproteína-P <sup>18</sup>, bem como atividade inibitória da 5 $\alpha$ -reductase <sup>19</sup>, entre outras <sup>11</sup>.



**Figura 2: Exemplos de derivados esteróides pregnanos biologicamente ativos**

Um composto que tem tido ampla aplicação como versátil bloco de construção para diferentes fármacos esteróides é o acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA), sendo utilizado na preparação de agentes anti-inflamatórios, de inibidores da 5 $\alpha$ -reductase <sup>20</sup>, bem

como outros fármacos esteróides relacionados, nomeadamente derivados amina da 16-DPA, em que alguns exibiram um efeito inibitório significativo da DPP-IV <sup>11</sup>, ou por potentes inibidores da E1-3-sulfatase, por exemplo pelo 16 $\alpha$ -carbonitrilopregnenolona <sup>20b</sup>. Assim, a elevada importância biológica, bem como a sua extensa e importante utilização terapêutica, justificam o fato de a modificação de esteróides ser uma área de investigação ativa e produtiva.

## 1.2. Adição de Michael

### 1.2.1. Generalidades

A reação de adição de Michael, apesar de ser um dos métodos sintéticos mais antigos, é muito importante e útil para efetuar a formação de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, e continua a atrair enorme atenção em síntese orgânica <sup>21</sup>. Originalmente, Arthur de Michael testou com sucesso a sua ideia, usando o éster etílico do ácido cinâmico e o malonato dietílico como reagentes, formando o primeiro aducto de Michael conhecido (Figura 3) e fornecendo a base para a generalização desta reação de adição conjugada <sup>21b, 22</sup>.

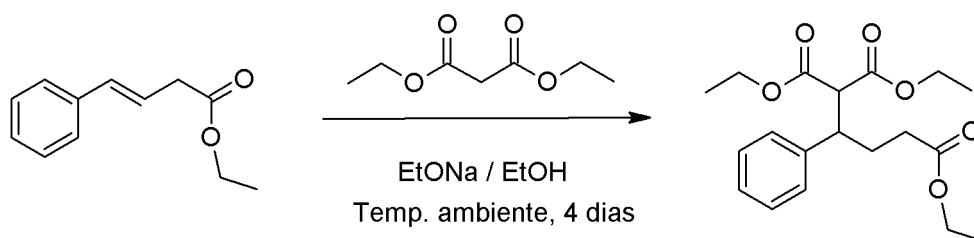


Figura 3: Reação de Arthur Michael (1887)

A reação de Michael é uma das reações mais versáteis em síntese orgânica <sup>23</sup> e consiste, originalmente, na adição-1,4 de aniões estabilizados (por exemplo, enolatos) a compostos com ligações duplas ativadas (por exemplo, enonas) <sup>22</sup>. Dada a sua versatilidade, esta reação é um protótipo para as reações de adição conjugada de vários nucleófilos (dadores de Michael) a alcenos ativados (aceitadores de Michael) (Figura 4) geralmente requerendo condições básicas ou catálise ácida<sup>21a</sup>. Assim, vários compostos com sistemas- $\pi$  ativados têm sido utilizados, como aceitadores de Michael, apesar de ser bastante comum a utilização de enonas. Também vários nucleófilos têm sido utilizados nesta reação, como por exemplo as enaminas, que constituem uma importante classe de dadores de Michael utilizados em sínteses complexas, apesar de a literatura revelar que a sua utilização em comparação com enolatos é significativamente menor <sup>21b</sup>.

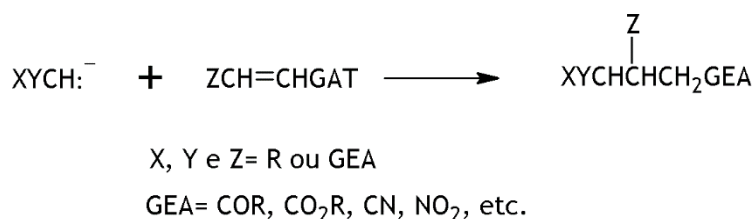


Figura 4: Reação de Adição de Michael

Uma vez que muitos métodos para efetuarem a adição de Michael requerem quantidades estequiométricas ou mesmo excesso de ácidos e bases em solventes orgânicos, entre outras desvantagens, podem-se originar produtos secundários. Assim, para evitar estes problemas, vários procedimentos alternativos têm sido desenvolvidos nos últimos anos <sup>24</sup>, nomeadamente envolvendo catálise por ácidos de Lewis <sup>24b, 25</sup>. Os exemplos da utilização de diferentes catalisadores em adições de Michael são variados, de entre os quais se destacam vários metais de transição, como espécies de cobre<sup>21a</sup>, de níquel <sup>26</sup>, de ferro <sup>27</sup>, de ruténio <sup>28</sup>, ródio <sup>29</sup>, platina <sup>30</sup>, bismuto <sup>31</sup>, índio <sup>32</sup>, entre outros <sup>21a</sup>. Em resumo, numerosas reações de Michael de vários compostos orgânicos, com nucleofilidades diversas, na presença de quantidades catalíticas de variados ácidos de Lewis, foram realizadas com sucesso. Além disso, geralmente, estes métodos são mais baratos e mais amigos do ambiente. Apesar do seu enorme sucesso, a literatura revela que estes catalisadores são muito substrato-seletivos e, portanto, o desenvolvimento de um processo catalítico alternativo que possa ser aplicado a uma série de substratos com diferentes naturezas é altamente desejável <sup>33</sup>.

Uma vez que a adição de heteroátomos a alcenos permanece uma das vias mais poderosas e diretas para a construção de estruturas funcionalizadas <sup>34</sup>, a reação de Michael tem sido manipulada de forma eficiente, nomeadamente, para a formação de ligações carbono-enxofre e carbono-azoto <sup>21a</sup>, denominadas reação de Tia-Michael e Aza-Michael, respetivamente. Dentro destas, a reação de Aza-Michael é bastante versátil, podendo ocorrer com vários nucleófilos (aminas alifáticas e aromáticas, amidas, carbamatos e azidas) e aceitadores de Michael (enonas, acrilatos, nitrilos insaturados, amidas, sulfonas, fosfonatos, trifluorometilalcenos e nitroalcenos) <sup>35</sup>. Neste âmbito particular, vários sais e complexos de metais de transição foram também descritos como catalisadores da adição nucleofílica conjugada de aminas alifáticas e aromáticas a alcenos ativados, nomeadamente, nitrato <sup>33</sup>, cloreto <sup>36</sup> e triflato <sup>31, 37</sup> de bismuto, tricloreto de ruténio <sup>38</sup>, cloretos e triflatos de háfnio e de escândio <sup>39</sup>, tribrometo de índio <sup>40</sup>, brometo de cobre <sup>41</sup>, tricloreto de gálio <sup>42</sup> e de cério <sup>25</sup>, entre outros <sup>35, 39</sup>.

Os sistemas  $\beta$ -aminocetonas e  $\beta$ -aminoácidos contendo heterociclos de azoto são componentes chave de alguns compostos farmacologicamente e biologicamente ativos, sendo por isso considerados componentes importantes na estrutura de fármacos. Por esta razão, o desenvolvimento de novas e eficientes formas de obtenção de compostos heterocíclicos, nomeadamente por adição de indoles, pirroles, imidazoles, pirazoles e triazoles a enonas e acrilatos tem atraído muita atenção na síntese orgânica <sup>35, 39</sup>. De facto, os derivados do indole e do pirrole são importantes blocos de construção na síntese de muitos produtos naturais e outros compostos biologicamente ativos e são comumente encontrados em moléculas de interesse farmacêutico <sup>42-43</sup>. Uma característica relevante de alguns compostos aza-heterocíclicos aromáticos é que estes podem sofrer dois tipos de reação de Michael e, conseqüentemente, formar dois produtos da adição distintos. Por exemplo, o indole está envolvido na reação de aza-Michael quando reage com a metilvinilcetona e derivados do ácido acrílico, na presença de catalisadores básicos, tais como  $\text{KF}/\text{Al}_2\text{O}_3$  <sup>44</sup>. Pelo contrário, em

reações catalisadas por ácidos de Lewis, tais como cloretos e triflatos de háfnio e de escândio <sup>39</sup>, InBr<sub>3</sub> <sup>40</sup>, InCl<sub>3</sub> <sup>32</sup>, Bi(NO<sub>3</sub>).5H<sub>2</sub>O <sup>33</sup>, o indole e os seus derivados reagem exclusivamente como C-nucleófilos. Em geral, as reações têm lugar na posição-3 do anel indole, quando esta posição está desocupada, mas quando, por exemplo, um grupo metilo se encontra na posição 3, a reação tem lugar em posições C2 <sup>33</sup>. Embora não existam catalisadores totalmente versáteis, isto é, igualmente adequados para toda a gama de aceitadores e dadores de Michael, a escolha apropriada de um catalisador, em cada caso particular, irá permitir a desenvolver de um procedimento adequado para realizar as reações e atingir o objetivo pretendido <sup>35</sup>. Assim, além dos ácidos de Lewis acima referido, também o triflato de bismuto <sup>31</sup> e o tricloreto de gálio <sup>42</sup> estão descritos como catalisadores eficientes para a adição de indoles a cetonas α-β-insaturadas. No que à adição conjugada do pirrole a α-β-enonas diz respeito, vários ácidos de Lewis, tais como tricloreto de gálio <sup>42</sup> e de ruténio <sup>28a</sup>, tricloreto <sup>36</sup> e trinitrato <sup>33</sup> de bismuto, Amberlyst-15 <sup>45</sup>, cloreto de háfnio (IV) <sup>46</sup>, brometo de cobre <sup>41</sup>, entre outros, também estão descritos na literatura como catalisadores eficientes.

### 1.2.2. Adição de Michael em esteróides

As modificações sintéticas do núcleo esteróide são frequentemente realizadas em posições adjacentes aos grupos funcionais existentes em C-3, C-17 ou C-20, onde, por exemplo, reações de substituição podem ser facilitadas <sup>6</sup>. Naturalmente que as funções α,β-insaturadas de núcleos esteróides também são um alvo frequente para estas modificações, uma vez que podem ser utilizadas como aceitadores de Michael em adições conjugadas de compostos com carbonos ou com heteroátomos (S, N e O). Esta transformação foi descrita como podendo permitir a modulação das atividades biológicas de novas entidades químicas recém-geradas <sup>4, 8</sup>. Neste âmbito, vários grupos de trabalho, na tentativa de obter compostos biologicamente ativos, adotaram a estratégia da adição conjugada de Michael para funcionalizarem racionalmente a estrutura esteroide de vários esteróides. S. Yousuf *et al.*, funcionalizaram o anel A da Witaferina A através da adição-1,4 de Michael, construindo uma pequena biblioteca de análogos 2,3-dihidro,3β-substituídos. Alguns destes produtos apresentaram atividade antiproliferativa aumentada em várias linhas celulares, quando comparados com a molécula-mãe <sup>4</sup>. A adição de Michael de enamidas à enona conjugada do 16-DPA foi também descrita por U. Sharma e seus colaboradores <sup>21b</sup>, e Sethi, *et al.*, descreveram a síntese de uma série de novos derivados 16-substituídos do pregnano obtidos por esta reação, sendo que alguns exibiram atividade antioxidante e anti-dislipidémica <sup>12</sup>. Adicionalmente, outros grupos aplicaram a reação de Michael, nomeadamente na preparação de 15β-aminoesteróides da série androstano. De facto, para a introdução da amina recorreram à adição-1,4 de NaN<sub>3</sub> à enona da 3β-hidroxiandrosta-5,15-dien-17-ona <sup>47</sup>. Também Z. Kadar *et al.*, recorreram à mesma reação para sintetizarem novos derivados 1α-triazolil-5α-androstano, que possuem interesse farmacológico, uma vez que vários análogos desta série provaram exercer marcada atividade citotóxica *in vitro* <sup>6</sup>. Ainda na série androstrano, J. Westermann *et al.*, verificaram que a regioselectividade da adição conjugada pode ser

alterada por variações na natureza dos reagentes do sistema de adição conjugada. Assim, compostos organoaluminicos na presença de sais de cobre alquilaram preferencialmente a posição C-1, com um elevado grau de seletividade, enquanto os complexos de alumínio e titânio na presença de acetilacetato de níquel (II) efetuaram o ataque na posição estericamente impedida, em C-5 <sup>26b</sup>.

Outra aplicação interessante foi reportada por F. Leonessa e os seus colaboradores, que recorreram à adição de tia-Michael para prepararem uma série de análogos da progesterona que exibiram um aumento significativo da atividade anti-glicoproteína-P (exemplo na Figura 2), quando comparados com a progesterona ou o verapamilo. <sup>18</sup>.

Tal como já referido, durante os últimos anos, vários resultados experimentais revelaram que uma série de esteróides heterocíclicos, naturais ou sintéticos, desempenham papéis biológicos importantes <sup>4, 6, 8</sup>. Assim, vários grupos de pesquisa<sup>11, 28a</sup>, adotando uma aproximação racional baseada na estrutura esteróide aliada a uma estratégia de adição conjugada, sintetizaram vários derivados heterocíclicos de hormonas esteróides. Um destes grupos descreve a adição de várias amins, incluindo a morfina, à 16-DPA. Os derivados obtidos por adições de aza-Michael foram também avaliados quanto à atividade inibitória da DPP-IV e alguns compostos exibiram inibição significativa da mesma <sup>11</sup>. Um outro exemplo é o trabalho de K. Tabatabaeian, que descreve a adição conjugada do indole e do pirrole à progesterona. Esta adição de Michael é catalisada por tricloreto de ruténio (III) e permite obter os respetivos derivados 5 $\alpha$ -substituídos da progesterona de uma forma altamente diastereosselectiva <sup>28a</sup>.

## 1.3. Química Farmacêutica Verde

### 1.3.1. Generalidades

Apesar dos grandes avanços na área da química e dos seus benefícios para a humanidade, a poluição do ambiente com resíduos de produtos químicos e farmacêuticos e os efeitos nocivos de muitos desses produtos evidenciou a necessidade do desenvolvimento de estratégias sintéticas amigas do ambiente que, designadamente cumpram os 12 princípios da química verde <sup>48</sup>.

Uma vez que se caracterizam por terem uma eficiência atômica de 100% e por envolverem geralmente reagentes baratos e facilmente disponíveis, as adições de Michael e hetero-Michael constituem uma estratégia importante neste âmbito. Assim, também por este motivo, estas abordagens reacionais têm-se tornado cada vez mais populares como métodos fundamentais para a construção de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo <sup>35</sup>. Contudo, alguns métodos classificados como reações de Michael, requerem quantidades estequiométricas de reagentes e requerem o uso de quantidades estequiométricas de indutores reacionais ácidos ou básicos, podendo surgir várias reações secundárias <sup>24a</sup>. Assim, recentemente, têm vindo a ser desenvolvidos alguns métodos capazes de ultrapassar alguns destes inconvenientes, nomeadamente usando catalisadores adequados <sup>33, 36</sup>. No entanto,

apesar dos elevados progressos registados, muitos destes métodos utilizam ainda sais de metais-pesados e solventes orgânicos perigosos <sup>21a</sup>.

### 1.3.2. Catalisadores de Bismuto

Como já referido, ao longo da última década, a química orgânica sintética tem-se focado no uso de catalisadores e reagentes ambientalmente benignos. Uma família desses catalisadores são os compostos de bismuto (III), que têm substituído eficazmente catalisadores tóxicos em muitas reações sintéticas <sup>49</sup>.

Apesar do seu estatuto de metal pesado, os sais de bismuto são relativamente não-tóxicos e amplamente aceites pelos químicos como catalisadores “verdes”. Estes compostos, a valores moderados de pH, são pouco solúveis em soluções aquosas e em bio-fluidos e apresentam várias características que os tornam atrativos, tais como a elevada estabilidade e disponibilidade, o baixo custo, a facilidade de manuseamento e a sua natureza não-corrosiva <sup>50</sup>. Assim, vários compostos de bismuto (III) têm sido utilizados e foram descritos como catalisadores eficientes também na adição de C-Michael, nomeadamente, o  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  <sup>33</sup> e o  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  <sup>31</sup> na adição conjugada do indole a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Na adição de aza-Michael estão também descritos o  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  <sup>33</sup>, o  $\text{BiCl}_3$  <sup>36</sup> e o  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  <sup>31, 34, 37</sup> como catalisadores.

### 1.3.3. Síntese química com Micro-ondas

As micro-ondas são uma fonte não convencional de energia cuja utilidade na química orgânica sintética tem sido cada vez mais reconhecida, sobretudo devido ao enorme número de variadas transformações químicas realizadas com sucesso com esta estratégia, entre as quais se destacam as adições de Michael <sup>21b, 23</sup>. A irradiação por micro-ondas é uma técnica muito útil, uma vez que permite frequentemente aumentar a taxa e o rendimento da reação e minimizar a formação de produtos secundários <sup>23, 37, 51</sup>. Apesar da crescente popularidade da síntese assistida por micro-ondas, ainda não existe um consenso acerca dos efeitos precisos das micro-ondas. Os efeitos térmicos, que resultam do aquecimento dielétrico devido a reagentes ou solventes polares, são consensuais, porém a existência de efeitos não-térmicos das micro-ondas continua a ser objeto de grande debate <sup>52</sup>

As micro-ondas têm sido aplicadas como uma ferramenta de sucesso também na reação de Michael. Sendo esta uma das reações mais versáteis na síntese orgânica, este fato foi enaltecido através da utilização de micro-ondas em adições conjugadas que evidenciaram aumentos significativos nas taxas de reação, quando comparado com o aquecimento convencional <sup>21b, 37</sup>. São vários os grupos de trabalho que descrevem o desenvolvimento de metodologias para realizar a adição de C-Michael e aza-Michael com irradiação por micro-ondas <sup>23-24, 51</sup>, das quais se destacam as adições de aza-Michael catalisadas por  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  <sup>34, 37</sup> e por  $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  <sup>33</sup>, bem como a adição de Michael assistida por micro-ondas utilizada para alquilar pirroles <sup>45</sup>.

## 2. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho consiste no desenvolvimento processos reacionais com vista à obtenção de derivados heterocíclicos esteróides com potencial atividade biológica, nomeadamente com ação antiproliferativa.

Assim os objetivos específicos deste trabalho são:

- Desenvolvimento de novos processos reacionais ambientalmente benignos, utilizando um catalisador de bismuto (III) e aplicando micro-ondas, no âmbito da reação de Michael aplicada a esteróides.
- Estudo da reatividade de diferentes substratos esteróides com cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e tentativa de entendimento da mesma através de estudos computacionais;
- Avaliação do efeito dos compostos obtidos em células humanas do cancro da próstata (LNCaP) através do ensaio MTT;

## 3. Parte Experimental

### 3.1. Materiais e equipamentos

Todas as reações foram efetuadas com reagentes e solventes adquiridos comercialmente e usados nas condições em que foram recebidos. A progesterona foi adquirida à Sigma-Aldrich, tal como o acetato de pregnenolona, o  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{BiCl}_3$ , o  $\text{RuCl}_3$ , a morfolina, a piperidina, o pirrole, o bicarbonato de sódio e o hidroperóxido de *t*-butilo (*t*-BuOOH, solução de 5-6M em *n*-decano). O indole e o imidazole foram fornecidos pela Acros Organics. O sulfato de sódio anidro e a sílica gel 60 foram adquiridos à Merck, enquanto o ácido clorídrico e o ácido sulfúrico foram comprados à Panreac. Os solventes orgânicos como o diclorometano, o acetonitrilo, o éter etílico, o éter de petróleo 40-60°C e o acetato de etilo foram fornecidos pela Fisher Chemical, enquanto o metanol foi adquirido à VWR-Prolabo.

As reações foram realizadas em placas de aquecimento e agitação magnética da marca Heidolph e foram controladas por Cromatografia de Camada Fina (CCF), para as quais se utilizaram placas Kieselgel 60 F254, da Merck. Após eluição, os cromatogramas foram observados à luz ultra-violeta (254nm) e revelados após imersão numa mistura de etanol-ácido sulfúrico (95:5) e subsequente aquecimento a 120°C. A revelação permitiu calcular o fator de retenção (*R<sub>f</sub>*), que se encontra indicado no procedimento experimental. O eluente utilizado em cada CCF também está indicado segundo a proporção V/V de solventes. A evaporação de solventes orgânicos, na purificação dos compostos, foi realizada por evaporadores rotativos da marca Büchi. O isolamento do produto resultante da oxidação alílica foi efetuado por cromatografia em coluna, cuja fase estacionária consistiu num gel de sílica 0,063-0,200mm sendo a proporção V/V dos solventes da fase móvel indicada no procedimento experimental.

As reações irradiadas com micro-ondas foram realizadas utilizando um único reator (*monomode*) do aparelho de micro-ondas, o MultiSYNTH da Milestone®, que consiste num sistema de libertação contínua de energia de micro-ondas focalizada. Todas as reações foram realizadas em tubos de vidro selados (com capacidade de 10 ml) e a temperatura foi controlada no interior do tubo reacional e nas imediações deste.

Os espetros de Infravermelhos (IV) foram obtidos através de um espectrofotómetro Nicolet iS10 da Thermo Scientific, pelo método ATR, apresentando-se os dados obtidos destes espetros em frequência máxima, expressa em  $\text{cm}^{-1}$ . Os espetros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de protão ( $^1\text{H}$ ) e de carbono ( $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos através do espectrofotómetro Bruker Avance III 400 e registados a 400 MHz para  $^1\text{H}$ -RMN e a 100 MHz para  $^{13}\text{C}$ -RMN, utilizando-se clorofórmio deuterado como solvente. Os dados obtidos nos espetros de  $^1\text{H}$ -RMN estão indicados pela seguinte ordem: desvio químico  $\delta$  (ppm), tipo de sinal, integração e indicação do respetivo hidrogénio responsável pelo sinal ou constante de acoplamento. Os espetros de  $^{13}\text{C}$ -RMN foram realizados em desacoplamento, sendo apresentados os desvios químicos observados e, quando possível e se justificar, a atribuição do sinal. Em ambos os

casos são apenas indicados apenas os sinais mais relevantes, uma vez que os compostos já são conhecidos.

No que respeita aos trabalhos com células, o meio de cultura *Roswell Park Memorial Institute* (RPMI 1640), o Soro Bovino Fetal (FBS), o brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT), o dimetilsulfóxido (DMSO), a Tripsina 0,025 % em PBS/EDTA foram adquiridos à Sigma-Aldrich, bem como o antibiótico *SP*, constituído por uma mistura de estreptomicina e penicilina G. Os restantes reagentes utilizados foram preparados no Centro de Investigação em Ciências da Saúde.

A sementeira das células, as mudanças de meio de cultura, a tripsinização e o ensaio MTT foram realizados na Câmara de fluxo laminar vertical *NuAire*, Classe II. As células foram incubadas a 37°C numa Bioblock Scientific. Aquando da tripsinização utilizou-se uma centrífuga *Nuaire DHD Autoflow* e a quantificação dos cristais de formazano no ensaio MTT foi realizada recorrendo a um espectrofotómetro de microplacas *Anthos 2020*.

## 3.2. Procedimentos experimentais

### 3.2.1. Adição nucleofílica do indole à progesterona utilizando $\text{RuCl}_3$ /metanol sob aquecimento convencional

Num balão de fundo redondo de 50 ml dissolveu-se progesterona (78,615 mg; 0,25 mmoles) e indole (35,145 mg; 0,30 mmoles) em metanol (3 ml). À solução previamente estabilizada à temperatura de 65°C adicionou-se o catalisador tricloreto de ruténio (2,593 mg; 0,0125 mmoles) que originou cor laranja-acastanhada à mistura reacional. A reação decorreu durante 90 minutos sob refluxo, observando-se a formação de um precipitado esbranquiçado.

O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 2:1] após 1,5 horas revelou a presença de matéria-prima inalterada e de uma mancha com  $R_f=0,7$ , que corresponde ao produto da reação. A reação foi parada e a mistura reacional resultante foi filtrada sob vácuo, obtendo-se um sólido branco. De seguida, este sólido foi dissolvido em diclorometano (100 ml), e esta fase orgânica foi, sucessivamente, lavada com solução aquosa de HCl 5% (25 ml), solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (2x25 ml) e com água destilada (25 ml), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo e seco na estufa de vácuo, recuperando-se um produto sólido amarelado, com um rendimento de 33,6% (36,3 mg).

### 3.2.2. Adição nucleofílica do indol à progesterona utilizando $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ /metanol sob aquecimento convencional

A reação foi efetuada em condições semelhantes às da reação anterior, mas utilizando triflato de bismuto (8,2 mg; 0,0125 mmoles) como catalisador, observando-se que a mistura reacional adquiriu cor amarelada. A reação decorreu durante 1 hora, formando-se um precipitado branco ligeiramente amarelado. O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 2:1] revelou a presença de vestígios de matéria-prima

inalterada, bem como a presença de uma mancha de  $R_f=0,7$  que corresponde ao produto da reação. A reação foi parada e o isolamento do produto foi realizado de forma similar ao descrito na reação anterior, obtendo-se um sólido branco amarelado, com um rendimento de 67% (72,4 mg) <sup>28a</sup>.

IV : 1015, 1093, 1258, 1354, 1381, 1434, 1618, 1660, 1693, 3037, 3336  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0,62 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 0,99 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,08 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 6,53 (s, 1H, 2'-H), 7,09 (t, 1H,  $J=7,38$  Hz), 7.14 (t, 1H,  $J=7,70$  Hz), 7,31 (d, 1H,  $J=7,40$  Hz) e 7,92 (d, 1H,  $J=7,80$  Hz).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  111,51, 120,32, 121,3, 121,8, 122,49, 124,07, 129,37, 135,72, 209,28, 209,92 ppm.

### 3.2.3. Adição nucleofílica do indol à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ /metanol

Num tubo de micro-ondas dissolveu-se progesterona (39,3 mg; 0,125 mmoles) e indol (17,6mg; 0,15 mmoles) em metanol (1,5 ml) e adicionou-se o catalisador triflato de bismuto (4,2 mg; 0,00625 mmoles), observando-se que a mistura reacional adquiriu cor amarelada. Este tubo foi colocado no reator adequado e introduzido no micro-ondas. Utilizando uma potência máxima de 250 W, a mistura reacional foi irradiada durante 15 minutos, aquecendo em rampa desde a temperatura ambiente até  $130^\circ\text{C}$  durante 5 minutos, após os quais se seguiram 10 minutos em que esta temperatura foi mantida, seguindo-se o arrefecimento.

Depois de se deixar a mistura arrefecer até à temperatura ambiente, procedeu-se ao controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo  $40^\circ\text{-}60^\circ$ :acetato de etilo 2:1] observando-se a presença de uma mancha de  $R_f=0,7$  correspondente ao produto da reação, bem como de vestígios de matéria-prima. Em seguida, realizou-se o isolamento do produto precipitado amarelo formado, de forma similar ao descrito na secção 3.2.1., recuperando-se um produto sólido amarelado com um rendimento de 90% (48,6 mg).

### 3.2.4. Adição nucleofílica do indol à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando $\text{RuCl}_3$ /metanol

A reação foi efetuada em condições similares à anterior mas utilizando tricloreto de ruténio (1,296 mg; 0,00625 mmoles) como catalisador, observando-se que a mistura reacional adquiriu cor castanha.

O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo  $40^\circ\text{-}60^\circ$ :acetato de etilo 2:1] após parar a reação e arrefecimento revelou a presença de matéria-prima inalterada e de uma mancha de  $R_f=0,7$  que corresponde ao produto da reação. O isolamento foi realizado de forma similar ao descrito na reação anterior, obtendo-se um produto sólido acastanhado com um rendimento de 27,8% (15 mg).

### **3.2.5. Adição nucleofílica do indol à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando Bi(OTf)<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O /acetonitrilo**

A reação foi efetuada em condições similares às da reação 3.2.3., mas utilizando acetonitrilo como solvente. O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 2:1] revelou a ausência de reatividade.

### **3.2.6. Adição nucleofílica do indol à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando Bi(OTf)<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O /etanol**

A reação foi efetuada em condições similares às utilizadas na reação 3.2.3., mas utilizando etanol como solvente. Após a irradiação, a mistura reacional apresentou-se com cor rosa e com sólido cristalino esbranquiçado. Após a dissolução da mistura reacional em diclorometano, efetuou-se o controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 2:1], que revelou a ocorrência de reatividade, embora sem consumo total do substrato.

A análise por <sup>1</sup>H-RMN do produto bruto da reação, com base na integração do sinal do próton do C-4 determinou a existência de progesterona (≈32%), e por integração do 2'-H indólico concluiu-se que havia cerca de 21% de 5α-indoleprogesterona. Foram detetados ainda outros produtos que não foram caracterizados.

### **3.2.7. Adição nucleofílica da morfolina à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando Bi(OTf)<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O /metanol**

A reação foi efetuada em condições semelhantes às da reação 3.2.3., mas utilizando morfolina (216,25 µl; 2,5 mmol) como nucleófilo. O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 1:1] revelou a ausência de reatividade.

### **3.2.8. Adição nucleofílica do pirrole à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando Bi(OTf)<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O /metanol**

A reação foi efetuada em condições semelhantes às da reação anterior, mas utilizando pirrole (10,407 µl; 0,15 mmol) como nucleófilo, verificando-se que a mistura reacional adquiriu cor vermelha-acastanhada. O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 1:1] mostrou que ainda havia substrato por consumir, bem como a existência de produtos mais apolares com absorção no UV.

Após a finalização da reação, adicionou-se água e procedeu-se à filtração a vácuo, obtendo-se um filtrado com partículas acastanhadas/avermelhadas e retendo-se partículas sólidas grumosas castanhas. Dado o aspeto do sólido obtido e a informação da CCF, decidiu-se não purificar e caracterizar os produtos.

### 3.2.9. Adição nucleofílica do imidazole à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando Bi(OTf)<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O /metanol

A reação foi efetuada em condições semelhantes às das duas reações anteriores, mas utilizando imidazole (10,2115 mg; 0,15 mmol) como nucleófilo. O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 1:1] revelou a ausência de reatividade.

### 3.2.10. Adição nucleofílica da piperidina à progesterona com irradiação por micro-ondas utilizando Bi(OTf)<sub>3</sub>.xH<sub>2</sub>O /metanol

A reação foi efetuada em condições similares às das reações anteriores, mas utilizando piperidina (14,8 µl; 0,15 mmol) como nucleófilo, observando-se novamente a ausência de reatividade no controlo por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 1:1]. Esta reação foi ainda repetida em mas utilizando condições reacionais mais drásticas, contudo a ausência de reatividade permaneceu.

### 3.2.11. Oxidação alílica do Acetato de Pregnenolona utilizando BiCl<sub>3</sub>/*t*-BuOOH

A reação foi efetuada segundo uma técnica anteriormente descrita utilizando um catalisador de bismuto<sup>53</sup>. Num balão de fundo redondo de 50 ml dissolveu-se acetato de pregnenolona (358,52 mg; 1 mmol) em acetonitrilo (6 ml). A solução previamente estabilizada à temperatura de 70°C, adicionou-se BiCl<sub>3</sub> (32 mg; 0,1 mmoles) e *t*-BuOOH (solução 5,0-6,0 M em *n*-decano) (1,8 ml; aprox. 10 mmoles). A reação decorreu à temperatura de 70°C durante 28 horas, observando-se a formação de um sólido branco na mistura reacional que se intensificou com o decorrer da reação.

O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 1:1] após 28 horas revelou a presença de uma mancha de Rf=0,7 que corresponde ao produto da reação e de vestígios de produto secundário e de matéria-prima inalterada. A mistura da reação foi concentrada e vertida para uma solução aquosa saturada de sulfito de sódio (200 ml), permanecendo sob agitação magnética durante 4 horas. A fase orgânica foi extraída com éter etílico (3x50 ml) e, sucessivamente, lavada com solução aquosa saturada de bicarbonato de sódio (25 ml) e com água destilada (25 ml), seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em evaporador rotativo obtendo-se um produto sólido, branco, que foi seco na estufa de vácuo.

O produto sólido, branco, foi purificado através de cromatografia em coluna [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 1:1] obtendo-se o acetato de 7-oxopregnenolona [92 mg (24,7%)]<sup>53</sup>.

IV: 1244, 1630, 1669, 1704, 1727, 2941, 3037 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 0,66 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,21 (s, 3H, 9-H<sub>3</sub>), 2,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,14 (s, 3H, 21-H<sub>3</sub>), 4,72 (m, 1H, 3α-H), 5,73 (m, 1H, 6-H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): δ 72,00, 126,41, 164,13, 170,23, 201,11, 209,64.

### 3.2.12. Adição nucleofílica do indol ao acetato de 7-oxopregnenolona utilizando $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ /metanol

Num balão de fundo redondo de 25 ml dissolveu-se acetato de 7-oxopregnenolona (46,65 mg; 0,125 mmoles) e indol (17,6 mg; 0,15 mmoles) em metanol (1,5 ml). À solução previamente estabilizada à temperatura de 65°C adicionou-se o catalisador  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  (4,1 mg; 0,00625 mmoles) adquirindo a mistura reacional cor salmão. A reação decorreu à temperatura de 65°C, durante 27 horas sob refluxo.

O controlo da reação por CCF [eluente: éter de petróleo 40°-60°:acetato de etilo 1:2] revelou a presença de matéria-prima inalterada, bem como de várias manchas de produtos.

## 3.3. Estudos computacionais

A geometria da progesterona, do acetato de 7-oxopregnenolona e do 16-DPA foi otimizada com a intenção de obter informações sobre as propriedades eletrónicas destes substratos e relacioná-la com a sua reatividade. Todos os cálculos foram efetuados utilizando o programa Gaussian 03<sup>54</sup>. Assim, para todas as moléculas foram calculadas as geometrias otimizadas utilizando os métodos semi-empíricos, com critérios de convergência padrão. No caso da progesterona, do 16-DPA e do acetato de 7-oxopregnenolona, os cálculos foram também repetidos utilizando o método *ab initio* mais simples, o Hartree-Fock (HF) com um grande conjunto de funções base, o 6-311G++, que inclui funções polarizadas e difusas para os átomos de C, O e N. Utilizando um computador portátil (Interl@Core™i7-2630 QM CPU@2.00 GHz, 6 GB DDR RAM) foram necessárias aproximadamente 259 horas de trabalho da CPU (Unidade Central de Processamento) para se obterem as geometrias dos três compostos esteróides referidos através do método HF/6-311G++, enquanto os calculos semi-empiricos, AM1 e PM3, foram efectuados mais rapidamente, requerendo apenas alguns minutos de trabalho da CPU para cada um dos cálculos.

## 3.4. Avaliação biológica

Após a síntese e devida purificação do composto obtido, procedeu-se à avaliação da sua atividade biológica, comparando-a com a progesterona, em células de adenocarcinoma da próstata (LNCaP), através do ensaio MTT realizado em placas com 48 poços.

### 3.4.1. Técnicas de cultura celular

As células LNCaP são provenientes de uma lesão metástica de adenocarcinoma humano da próstata. Estas células são sensíveis a androgénios e foram extraídas de um nódulo linfático supraclavicular de um indivíduo caucasiano do sexo masculino, com cinquenta anos na altura da biópsia<sup>55</sup>. Estas células foram previamente semeadas em caixas de cultura e mantidas em meio RPMI completo, com 10% de FBS e 1% de antibiótico SP, a 37°C em incubadora com atmosfera humidificada e com 5% de Dióxido de Carbono. O meio de cultura foi substituído a cada 72h, de modo a garantir a viabilidade celular até ao ensaio,

procedendo-se à expansão/sementeira das células quando estas atingiram a confluência necessária. No ensaio realizado, as células LNCaP encontravam-se na passagem 24-25.

#### **3.4.1.1. Tripsinização**

Antes da expansão das células LNCaP para placas com multi-poços é necessário dissociar as células da superfície onde estas se encontram, uma vez que se tratam de células aderentes. Para tal, é utilizada uma solução de tripsina (0,25 % Tripsina em PBS/EDTA), uma enzima proteolítica que permite dissociar as células das caixas de 75 cm<sup>2</sup> onde foram cultivadas. Assim, após a confirmação da confluência pretendida, iniciou-se o procedimento de tripsinização com a aspiração sob vácuo do meio de cultura existente no interior da caixa de cultura, à qual se seguiu a lavagem das células com PBS (tampão fosfato salino) aquecido. Seguidamente, colocou-se cerca de 10 mL da solução de tripsina na caixa de cultura, incubando-se as células durante aproximadamente 5 minutos a 37°C. Após esta incubação, confirmou-se a suspensão celular ao microscópio e neutralizou-se a tripsina com meio de cultura suplementado com FBS. A mistura resultante foi centrifugada durante 8 minutos a 1000 rpm, e no final descartou-se o sobrenadante e ressuspendeu-se o *pellet* no meio de cultura.

#### **3.4.1.2. Sementeira e Incubação dos compostos**

A suspensão celular resultante do procedimento de tripsinização permite semear as células em placas para realizar o ensaio, contudo, é necessário proceder à contagem do número de células para que estas possam ser semeadas na densidade adequada. Assim, retiraram-se 10 µL da suspensão celular obtida após a tripsinização e adicionaram-se 10 µL de solução de azul de triptano 0,4%. O conteúdo resultante foi aplicado numa câmara de *Neubauer*, procedendo-se de seguida à contagem do número de células existentes nos quatro quadrantes da mesma. Após ser calculada a média dos quadrantes, multiplicou-se o valor obtido por dois uma vez que as células se encontram diluídas na proporção de 1:1 com a solução do azul de triptano, e aplicou-se a fórmula de Neubauer.

Uma vez determinada a concentração celular e tendo o objetivo de atingir uma concentração celular de  $2 \times 10^4$  células por mL, calculou-se o volume de suspensão inicial a diluir no volume total de meio necessário para a realização dos ensaios e preparou-se a suspensão celular final. Esta permitiu semear 35 dos 48 poços da placa, tendo-se colocado somente meio nos restantes 13, posicionados na primeira linha e na primeira coluna da placa, constituindo os zeros. Após a sementeira, as duas placas foram incubadas durante 48 horas para aderência das células e preparou-se uma solução mãe a 10 mM, em DMSO, para cada um dos compostos em avaliação. A partir das soluções mãe, foram preparadas seis soluções diluídas com meio de cultura, com as concentrações de 0,01 µM, 0,1 µM, 1 µM, 10 µM, 50 µM e 100 µM, para cada composto. Assim, após verificação microscópica da cultura celular na placa multi-poços e aspiração do meio de cultura, cada uma destas soluções foi adicionada a cinco poços com células deixando-se os restantes cinco sem composto para serem utilizados

como controlo. Por fim, a placa foi novamente incubada durante 48 horas para se analisar a proliferação celular recorrendo ao ensaio com MTT no final desse tempo.

#### **3.4.1.3. Ensaio MTT**

Tal como já referido, com o objetivo de avaliar o efeito do derivado obtido, bem como da progesterona, na viabilidade celular das células LNCaP foi realizado o ensaio MTT. Este ensaio colorimétrico baseia-se na capacidade que as células viáveis têm de reduzir o MTT a cristais de formazano através da enzima mitocondrial succinato-desidrogenase <sup>56</sup>. Dado que os cristais de formazano são insolúveis em meio aquoso, considera-se que a quantidade de formazano produzido é diretamente proporcional ao número de células viáveis existentes no poço.

Assim, após as 48 horas de incubação com os compostos a avaliar, procedeu-se à aspiração cuidadosa do meio em cada poço e lavagem com PBS, seguida de adição da solução de MTT em todos os poços. Seguiu-se nova incubação durante cerca de 4 horas, na ausência de luz, após a qual o conteúdo dos poços foi cuidadosamente aspirado de forma a evitar o mínimo de remoção de cristais formados. Por fim, adicionou-se DMSO para dissolver os cristais de formazano e tampão glicina para estabilizar a cor roxa obtida com a dissolução. Esta cor é diretamente proporcional ao número de cristais de formazano formados e, consequentemente, reflete o número de células viáveis no final do ensaio <sup>57</sup>, por isso, o conteúdo dos poços foi transferido para uma microplaca de 96 poços, procedendo-se por fim à leitura da absorvância a 570 nm e ao registo dos valores obtidos. Considera-se um efeito inibidor do crescimento celular quando são obtidos valores significativamente abaixo dos do controlo e estimuladores do crescimento quando são obtidos valores acima dos do controlo.

### **3.5. Análise estatística**

Os resultados gráficos provenientes do ensaio MTT foram expressos como valores médios  $\pm$  desvio padrão. A comparação entre múltiplos grupos foi analisada pelo teste *t*-student para determinar a existência de diferenças significativas entre as médias.

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Síntese química

O presente trabalho descreve o desenvolvimento de processos reacionais ambientalmente benignos com vista à obtenção de derivados heterocíclicos esteróides. Assim, após análise da literatura sobre a síntese de derivados heterocíclicos de hormonas esteróides, seleccionou-se a adição de Michael como a ferramenta sintética para a obtenção dos referidos derivados. Tal como supracitado, estão descritos diversos catalisadores efetivos para realizar a adição conjugada de amins em esteróides, contudo o papel do bismuto como catalisador da reação de C-Michael e de Aza-Michael em esteróides continua por explorar. Assim, tendo em consideração as vantagens, referidas em 1.3.2., bem como as diversas utilizações bem sucedidas destes catalisadores verdes na adição de C-Michael <sup>31</sup> e de Aza-Michael assistida por micro-ondas <sup>34, 37</sup>, o triflato de bismuto ( $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ ) foi escolhido como catalisador para estudar a adição conjugada de amins heterocíclicas a esteróides com enonas sob radiação micro-ondas.

A análise da literatura permitiu-nos seleccionar o procedimento realizado por K. Tabatabaeian <sup>28a</sup> para iniciar os trabalhos, o qual descreve a adição conjugada do indole e do pirrole à progesterona, catalisada por tricloreto de ruténio (III), sob refluxo de metanol, obtendo-se um produto com um rendimento de 98% após 5 minutos de reação <sup>28a</sup>. De forma similar, usámos também a progesterona como substrato-modelo para o estudo da reação. Um controlo preliminar experimental mostrou-nos que é necessária a presença do catalisador para ocorrer a adição à progesterona. Num primeiro conjunto de experiências compararam-se as atividades dos catalisadores tricloreto de ruténio e triflato de bismuto usando aquecimento convencional. Estas duas experiencias foram, assim, efetuadas dissolvendo o substrato e o indole em metanol, seguida da adição do catalisador (5mol%). A reação decorreu, sob agitação magnética, à temperatura de 65°C e num sistema aberto, apenas com um condensador adaptado ao balão de reação. Com a adição do catalisador de bismuto, a mistura reacional adquiriu cor amarelada, enquanto com o catalisador de ruténio surgiu cor castanha escura e em ambas as reações formou-se um precipitado, que se concluiu ser o produto 5 $\alpha$ -indoleprogesterona (Figura 5).

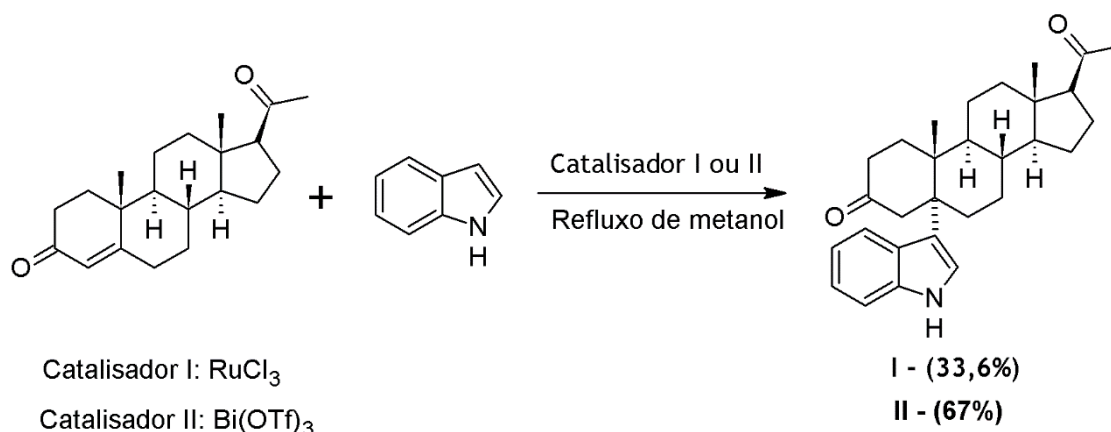


Figura 5: Adição de Michael do Indole à progesterona

De salientar que, apesar de termos tentado reproduzir as condições descritas por K. Tabatabaeian, não se conseguiu reproduzir o rendimento de 90% por ele descrito. De facto, quando se utilizou o  $\text{RuCl}_3$ , mesmo prolongando-se a reação até aos 90 minutos, obteve-se o 5 $\alpha$ -derivado com um rendimento de apenas 33,6%. Por sua vez, a utilização do catalisador de bismuto mostrou-se mais vantajosa, uma vez que, além de permitir uma reação bastante mais limpa e rápida, o rendimento aumentou de 33,6% para 67%, em comparação com quando se usou  $\text{RuCl}_3$  como catalisador.

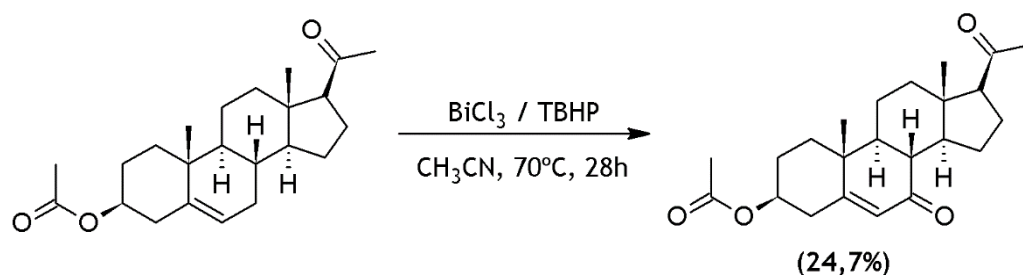
Uma vez constatada, no âmbito da adição de Michael, a reatividade e superioridade catalítica do  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  face ao  $\text{RuCl}_3$  em condições reacionais convencionais, optou-se por reproduzir estas reações, mas agora sob radiação MW. Após uma fase inicial de otimização das condições, a reação decorreu à temperatura de 130°C durante 10 minutos (plateau). No final, observou-se que, usando  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$  como catalisador se formou um sólido amarelado enquanto, que com  $\text{RuCl}_3$  se originou um sólido castanho escuro. Após o isolamento e caracterização do derivado 5 $\alpha$ -indólico obtido, conforme descrito na parte experimental desta tese, constatou-se novamente a superioridade do catalisador de bismuto face ao de ruténio, uma vez que, o rendimento da reação com triflato de bismuto foi de 90%, enquanto a reação com o tricloreto de ruténio apresentou um rendimento de apenas 27,8%. É evidente também que a utilização de MW permitiu diminuir acentuadamente o tempo reacional e, no caso da reação com  $\text{Bi}(\text{OTf})_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ , permitiu ainda aumentar o rendimento desta adição de Michael.

Após purificação, o produto obtido foi caracterizado, apresentando dados analíticos correspondentes ao 5 $\alpha$ -indoleprogesterona e concordantes com o descrito na literatura <sup>28a</sup>. O espectro de IV apresentou uma banda larga de forte intensidade com absorção máxima a 3336  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente à frequência de vibração da ligação N-H, bem como vários sinais na zona da “*impressão digital*” com absorções máximas a 1093 e 1015  $\text{cm}^{-1}$ , correspondente à frequência de vibração das ligações C-N e ausência do sinal correspondente à frequência de alongação do carbonilo conjugado ( $-1660 \text{ cm}^{-1}$ ), o qual se observou no espectro da progesterona. No espectro de  $^1\text{H}$ -RMN destacam-se um singleto a 6,53 ppm correspondente ao próton 2' do 5 $\alpha$ -indoleprogesterona, dois tripletos a 7,09 ppm ( $J = 7,38 \text{ Hz}$ ) e 7,14 ppm ( $J = 7,70 \text{ Hz}$ ) e dois dupletos a 7,31 ppm ( $J = 7,39$ ) e 7,92 ppm ( $J = 7,80$ ), correspondentes aos prótons do fenilo indólico, além dos singuletos correspondentes aos metilos 18, 19 e 21. No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN também se detetaram os sinais correspondentes ao composto em causa, tendo desvios próximos dos descritos na literatura.

No sentido de estudar o processo de adição do indol à progesterona, sob radiação MW, foi avaliado o efeito da alteração do solvente. Assim, mantiveram-se as condições reacionais e variou-se o solvente, contudo observou-se que não foi possível obter rendimentos superiores. De facto, quando, em alternativa ao metanol, se utilizou acetonitrilo, a reação não ocorreu e quando se utilizou etanol, apesar de se terem formado cristais esbranquiçados, o controlo da reação por CCF revelou uma mancha intensa de substrato. A análise por  $^1\text{H}$ -RMN deste produto confirmou que haveria cerca de 32% de substrato por reagir, bem como o

produto esperado (~21%) e outros produtos não caracterizados. Assim, verificamos que o metanol se revelou o melhor solvente para esta reação. Prosseguindo o estudo, investigou-se também a reatividade de outros nucleófilos na adição de Michel em esteroides, nas mesmas condições reacionais usando MW. Assim, estudaram-se várias amins heterocíclicas em substituição do indol, nomeadamente a morfolina, o imidazole e a piperidina, observando-se que nenhuma destas amins reagiu com o acetato de progesterona para formar o 5 $\alpha$ -derivado correspondente. Quando se estudou a reatividade usando o pirrole, observou-se a formação de partículas sólidas grumosas castanhas, que, dado o aspeto do produto, a informação da CCF e a análise da literatura <sup>28a</sup> sugerem que poderá ter ocorrido a polimerização do pirrole, pelo que também não se foi ao encontro do que se pretendia com este nucleófilo.

Com o intuito de continuar a investigar a reatividade da adição de Michael em esteroides, usou-se o substrato acetato de 7-cetopregnenolona em alternativa à progesterona. Este composto foi obtido por oxidação alílica do acetato de pregnenolona, de acordo com o procedimento descrito por J. Salvador e S. Silvestre.<sup>53</sup> Para isso, dissolveu-se o acetato de pregnenolona em acetonitrilo e adicionou-se BiCl<sub>3</sub> e *t*-BuOOH em *n*-decano à solução previamente estabilizada à temperatura de 70°C, obtendo-se o respetivo 7-oxo derivado com um rendimento de 24,7%, após purificação por coluna cromatográfica (Figura 6).



**Figura 6: Oxidação alílica do acetato de pregnenolona na posição 7**

Após a purificação, secagem e caracterização, utilizou-se o acetato de 7-cetopregnenolona como substrato na reação de Michael em condições similares à reação acima descrita para a adição do indole à progesterona utilizando o catalisador triflato de bismuto, e metanol como solvente, sob refluxo. O controlo da reação por CCF evidenciou uma clara menor reatividade inicial em comparação com a reação com a progesterona, observando-se, após 27 horas de reação, a formação de uma mistura de produtos sem consumo total do substrato.

A Tabela 1 resume os principais resultados obtidos nesta fase do trabalho experimental, destacando-se a reatividade e superioridade do catalisador triflato de bismuto nesta reacção, bem como o efeito benéfico da utilização de micro-ondas no acelerar da reação.

Tabela 2: Resumo das reações de Michael efetuadas

Substrato	Catalisador	Solvente	Nucleófilo	Condições Reacionais	Reatividade (Rendimento)
Progesterona	RuCl <sub>3</sub>	Metanol	Indole	65°C-1,5h	33,6%
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Indole	65°C -1h	67%
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Indole	MW, 130°C 10 min	90%
Progesterona	RuCl <sub>3</sub>	Metanol	Indole	MW, 130°C 10 min	27,8%
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	CH <sub>3</sub> CN	Indole	MW 130°C 10 min	Não reagiu
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Etanol	Indole	MW 130°C 10 min	Fraca reatividade
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Morfolina	MW 130°C 10 min	Não reagiu
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Pirrole	MW 130°C 10 min	Polimerização?
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Imidazole	MW 130°C 10 min	Não reagiu
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Piperidina	MW 130°C 10 min	Não reagiu
Progesterona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Piperidina	MW 140°C 10 min	Não reagiu
Acetato 7-ceto pregnenolona	Bi(OTf) <sub>3</sub> .xH <sub>2</sub> O	Metanol	Indole	65° 28h	Mistura de Produtos

## 4.2. Estudos Computacionais

Considerando os resultados por nós obtido nos substratos esteróides passíveis de sofrer a reação de Michael, em que a progesterona reagia facilmente e o acetato de 7-oxopregnenolona já tinha reactividade inferior, e que P. Soares <sup>58</sup>, usando o acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA), em condições reacionais similares, observou que não ocorria reação significativa, questionámo-nos sobre a possível explicação para estas diferentes reatividades. Assim, considerando o potencial mecanismo reacional envolvido, optou-se por estudar as propriedades eletrónicas desses diferentes substratos, recorrendo à química computacional. Para isso, a geometria da progesterona, do acetato de 7-oxopregnenolona e do 16-DPA foi otimizada, com a intenção de se obterem informações sobre a distribuição de cargas parciais, que permitam ajudar a explicar a seletividade destes substratos na adição de Michael, estado os principais resultados obtidos representados nas Figuras 7-11 e Tabelas 2-4. De ressaltar que se omitiram os hidrogénios de todas as figuras provenientes dos diferentes métodos computacionais utilizados neste trabalho para facilitar a leitura da informação, mas que eles foram considerados nos cálculos efetuados.

O estudo iniciou-se com a otimização da geometria da progesterona utilizando métodos semi-empíricos. Nestes métodos, a complexa resolução das interações elétron-elétron e elétron-núcleo é aproximada através do uso de fórmulas e parâmetros empíricos, permitindo reduzir o número de integrais a calcular. Neste trabalho utilizaram-se dois destes métodos, o Austin Model 1 (AM1) e o Parameterized Model 3 (PM3), que se baseiam na aproximação que negligencia o diferencial de sobreposição diatómica (NDDO) <sup>59</sup>.

Uma vez que se observou reatividade quando se fez reagir a progesterona com o indole obtendo-se o respetivo 5 $\alpha$ -derivado, seria de esperar que os dados obtidos revelassem uma carga parcial positiva em C-5, resultante da deslocalização dos elétrons da dupla ligação em C4 devido à conjugação com o grupo carbonilo. Contudo, a análise dos resultados obtidos pelos métodos semi-empíricos (Tabela 1) revela uma carga parcial ligeiramente eletronegativa para o C-5. Como se observa na Figura 7, apenas os grupos carbonilo apresentam carbonos com carga parcial positiva significativa.

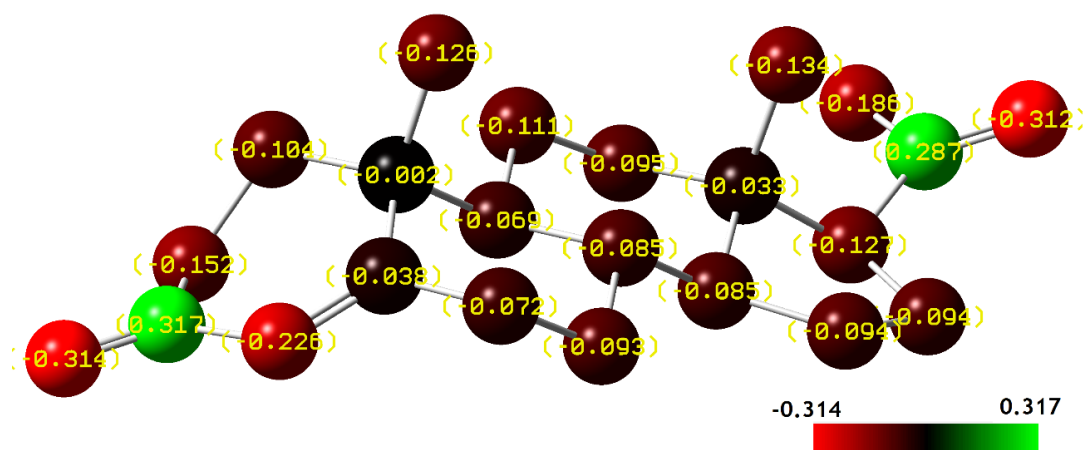


Figura 7: Cargas atômicas de Mulliken para a progesterona, obtidas pelo método PM3

Em resultado da discordância entre o esperado e os dados obtidos pelos métodos AM1 e PM3, optou-se por realizar os cálculos através de métodos *ab initio*. Nestes métodos, as únicas aproximações utilizadas para calcular os integrais são as aproximações inerentes à escolha do método e do conjunto de funções base <sup>60</sup>. Assim, utilizou-se o método mais simples deste tipo de cálculos, o HF, mas utilizando um grande conjunto de funções base, o 6-311G++.

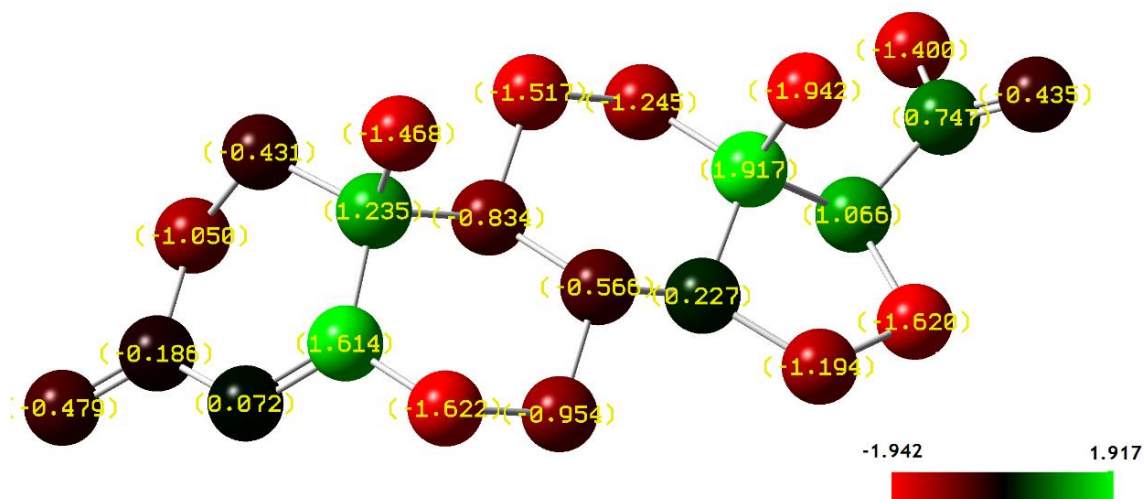


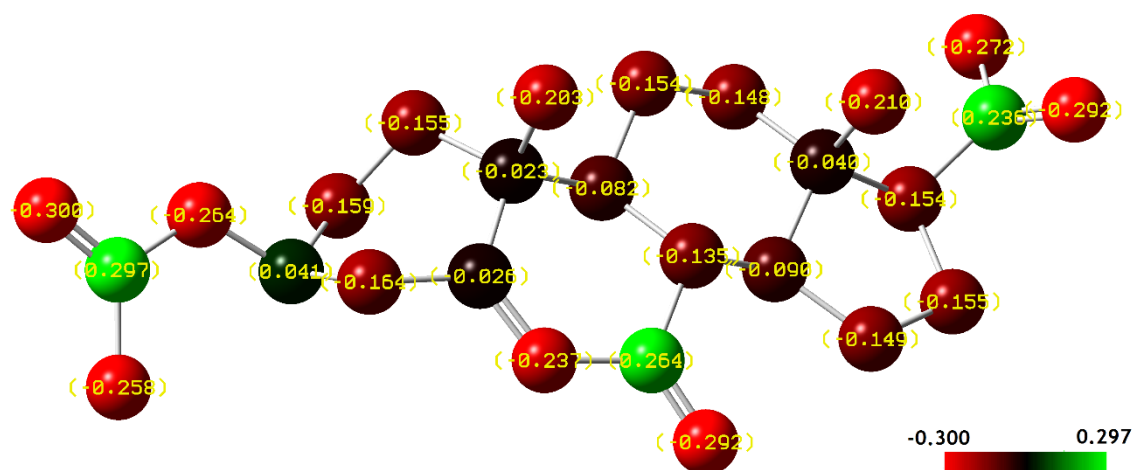
Figura 8: Cargas atômicas de Mulliken para a progesterona, obtidas por métodos *ab initio* (HF/6-311G++)

Os resultados obtidos por este método já revelam que o C-5 apresenta uma carga parcial positiva bastante elevada, enquanto os restantes átomos que formam a enona deslocalizam parte da carga da dupla ligação e se apresentam mais próximos da neutralidade (Figura 8). Estes resultados já vão de encontro às expectativas iniciais, permitindo assim explicar a reatividade da adição do indole à posição 5 da progesterona. Os dados obtidos para alguns carbonos da progesterona estão descritos na tabela 2.

Tabela 3: Cargas atômicas de Mulliken para alguns átomos da Progesterona obtidas por vários métodos computacionais.

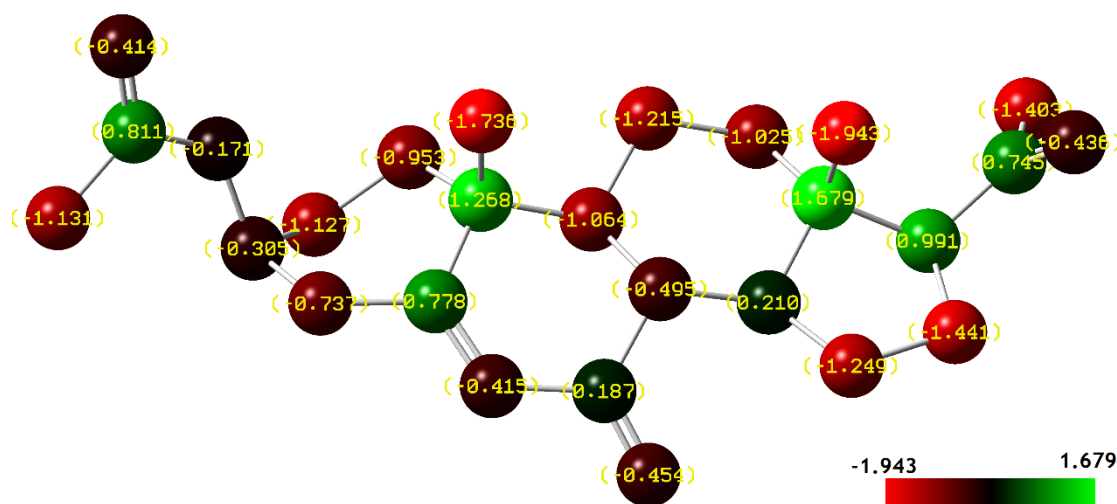
Método	AM1	PM3	HF/6-311G++
[Intervalo de cargas atômicas]	[-0.293;0.262]	[-0.314;0.317]	[-1.942;1.917]
C-2	-0.210621	-0.151996	-1.049776
C-3	0.261543	0.316824	-0.186231
O-3	-0.293393	-0.313758	-0.478692
C-4	-0.243444	-0.225511	0.072054
C-5	-0.024225	-0.037678	1.614111
C-6	-0.138063	-0.072094	-1.622085
C-7	-0.149649	-0.092646	-0.953894

Tendo em conta o fato de na adição do indole ao acetato de 7-oxopregnenolona se observar reatividade inferior e se ter formado uma mistura de produtos (de acordo com a CCF), realizaram-se os mesmos cálculos para este substrato na tentativa de obter algumas indicações sobre a sua reatividade (Tabela 3). Os cálculos semi-empíricos apresentam novamente o C-5 com uma carga parcial ligeiramente eletronegativa, com o AM1 a estimar a sua carga em -0.025718 (Figura 9), e o PM3 a estimar em o C-5 com carga -0.037449 (Tabela 3).



**Figura 9: Cargas atômicas de Mulliken para o Acetato de 7-oxopregnenolona, obtidas pelo método AM1**

A análise da Figura 9 permite observar que apenas os átomos dos vários grupos carbonilo apresentam variações significativas nas suas cargas parciais. Por sua vez, os resultados obtidos pelo método HF/6-311G++ estimaram novamente o C-5 com carga parcial positiva, embora não tão elevada quando comparada com a carga do C-5 da progesterona (Figura 10), o que pode explicar a menor reatividade com este substrato.



**Figura 10: Cargas atômicas de Mulliken para o Acetato de 7-oxopregnenolona, obtidas por cálculos ab initio (HF/6-311G++)**

De salientar que estes cálculos também estimam para vários carbonos uma carga parcial positiva bastante superior à do C-5, nomeadamente em C-13, C-10 e C-17, dados que podem evidenciar uma possível explicação para a formação de vários produtos observada quando se utilizou este substrato.

Tabela 4: Cargas atômicas de Mulliken para alguns átomos do Acetato de 7-oxopregnenolona obtidas por vários métodos computacionais.

Método	AM1	PM3	HF/6-311G++
[Intervalo de cargas atômicas]	[-0.300;0.297]	[-0.335;0.350]	[-1.943;1.679]
C-4	-0.164038	-0.100155	-0.737478
C-5	-0.025718	-0.037449	0.777975
C-6	-0.237396	-0.223188	-0.414618
C-7	0.263565	0.320226	0.186588
O-7	-0.292186	-0.312551	-0.454461
C-8	-0.134507	-0.128838	-0.495492
C-9	-0.081674	-0.061073	-1.064009
C-10	-0.023425	-0.012949	1.268015
C-13	-0.153861	-0.117166	1.678663
C-14	-0.147746	-0.095405	0.209974
C-15	-0.040284	-0.036169	-1.249262
C-16	-0.090353	-0.065746	-1.440702
C-17	-0.148567	-0.097058	0.991472

Por fim, efetuaram-se os cálculos para o 16-DPA, uma vez que a reatividade deste substrato foi estudada em condições similares às nossas, pelo P. Soares, na sua tese de Mestrado<sup>58</sup>, observando-se, como já referido, que havia fraca reatividade/seletividade com o indol.

Tal como para os substratos esteróides anteriores, inicialmente utilizaram-se métodos semi-empíricos e por fim *ab initio*. Os resultados obtidos por métodos semi-empíricos apresentaram-se semelhantes, com quase todos os carbonos próximos de uma carga parcial neutra, com exceção do C-17 que se apresenta significativamente eletronegativo (Tabela 4). O carbono onde se adiciona o nucleófilo, posição 16, apresentou uma carga de Mulliken de -0.078638 pelo AM1 e de -0.056075 pelo PM3. Recorrendo aos cálculos pelo método HF/6-311G++, o C-16 é estimado como possuindo uma ligeira carga parcial positiva, contudo esta não é muito marcada uma vez que o intervalo de cargas de Mulliken atinge  $\pm 1.841$ . Por sua vez, o C-5 apresenta uma carga parcial positiva bastante significativa, apesar de a ligação  $\pi$  da qual faz parte não estar conjugada com um grupo carbonilo. Este dado vai novamente ao encontro da reatividade observada acima referida.

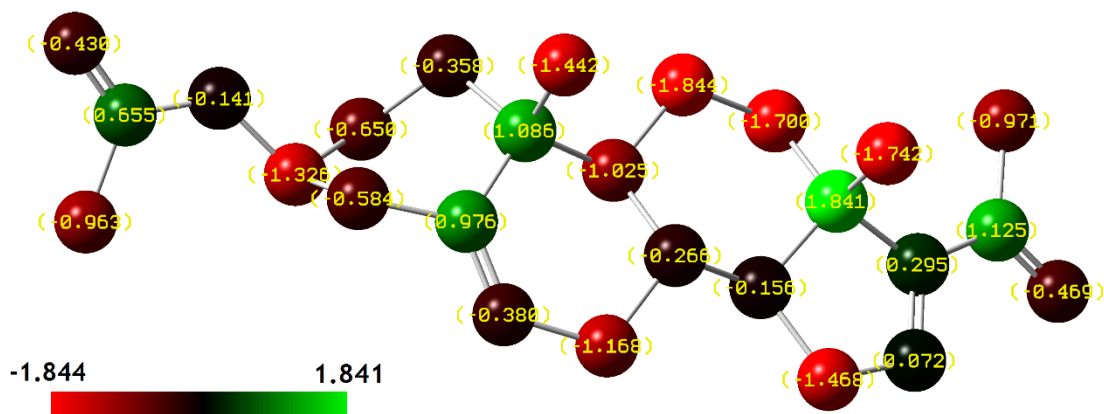


Figura 11: Cargas atômicas de Mulliken para o 16-DPA, obtidas por cálculos *ab initio* (HF/6-311G++)

De salientar ainda que, para ter uma correta interpretação da reatividade é necessário ter em conta mais do que as propriedades eletrónicas de uma molécula, existindo muitas outras variáveis, como as variáveis estéricas, capazes de influenciar a reatividade. De facto, há muitos aspetos ainda para tentar entender, nomeadamente o facto de aminas heterocíclicas não terem reagido com a progesterona (resultados do presente trabalho), e terem reagido com a 16-DPA, como foi observado por P. Soares <sup>58</sup>.

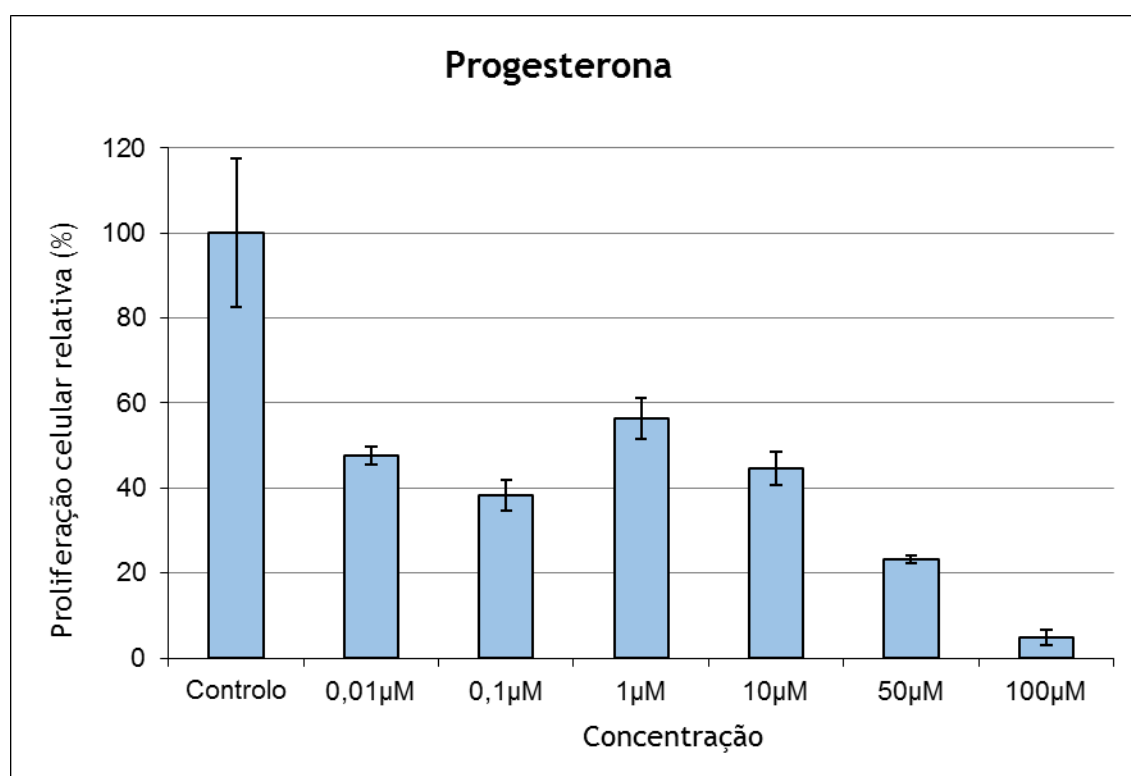
Tabela 5: Cargas atômicas de Mulliken para alguns átomos do 16-DPA obtidas por vários métodos computacionais.

Método	AM1	PM3	HF/6-311G++
[Intervalo de cargas atômicas]	[-0.309; 0.297]	[-0.341; 0.351]	[-1.844; 1.841]
C-4	-0.149502	-0.085555	-0.583918
C-5	-0.101554	-0.116658	0.975600
C-6	-0.159151	-0.140290	-0.379591
C-7	-0.124739	-0.056630	-1.168288
C-8	-0.086281	-0.076550	-0.266386
C-12	-0.141928	-0.091441	-1.700153
C-13	-0.010035	0.008331	1.840573
C-14	-0.108505	-0.090351	-0.156197
C-15	-0.144985	-0.075311	-1.467713
C-16	-0.078638	-0.056075	0.072382
C-17	-0.197766	-0.218900	0.295313

### 4.3. Avaliação Biológica

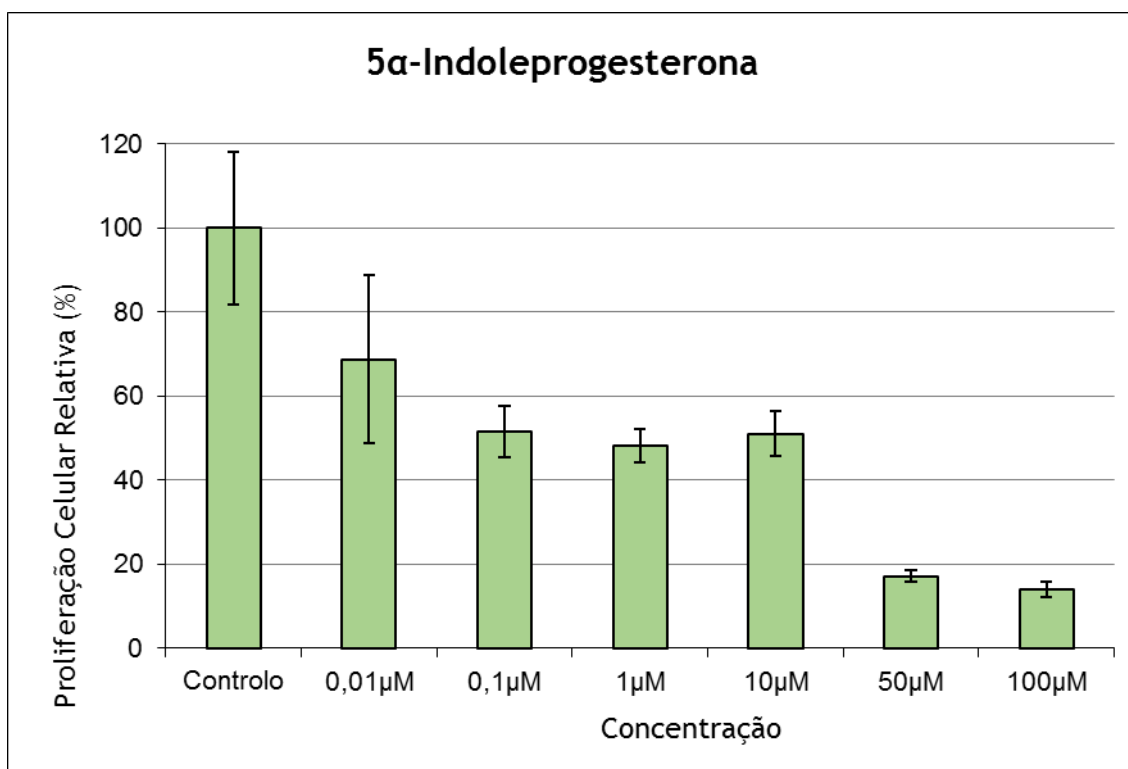
Tendo em conta a informação da literatura que revela que imensos derivados esteróides afetam a proliferação de células cancerígenas <sup>61</sup>, e que, de acordo com o trabalho de S. Kim e E. Ma.<sup>62</sup> em que se avaliaram esteróides pregnanos, incluindo derivados da progesterona, em células de cancro da próstata (LNCaP e PC-3) se observou que alguns compostos se revelaram citotóxicos, procedeu-se também à avaliação da atividade antiproliferativa da progesterona e do produto obtido, a 5 $\alpha$ -indoleprogesterona, em células LNCaP. Para isso, após a purificação e identificação do composto sintetizado avaliou-se uma gama de concentrações entre 0,01  $\mu$ M e 100  $\mu$ M e, após 48h de incubação, realizou-se o ensaio MTT. A comparação entre múltiplos grupos foi analisada pelo teste *t*-student, para determinar a existência de diferenças significativas entre as médias.

Os resultados obtidos na avaliação do efeito antiproliferativo da progesterona, em células LNCaP, estão representados no gráfico 1.



**Gráfico 1** - Proliferação celular relativa das células LNCaP após 48 horas de incubação com progesterona, determinada pelo ensaio MTT com um N=1. As barras representam a média e as linhas o desvio-padrão da respetiva média associada.

A progesterona apresentou um efeito inibidor do crescimento celular para todas as concentrações estudadas, uma vez que se obtiveram valores significativamente abaixo dos do controlo. Estes dados vão parcialmente ao encontro do descrito por El Etreby e colaboradores, em que se verificou uma percentagem de inibição da proliferação celular de 22% a 1  $\mu$ M e de 37% a 10  $\mu$ M em células LNCaP após 3 dias de incubação<sup>63</sup>.



**Gráfico 2** - Proliferação celular relativa das células LNCaP após 48 horas de incubação com 5α-Indoleprogesterona, determinada pelo ensaio MTT com um N=1. As barras representam a média e as linhas o desvio-padrão da respetiva média associada.

A avaliação do efeito antiproliferativo do composto por nós sintetizado está representada no gráfico 2 e, de acordo com a nossa pesquisa, ainda não foi estudado o seu efeito em qualquer linha celular humana. Deste estudo, observou-se que o composto 5α-indoleprogesterona apenas revelou um efeito inibitório da proliferação celular para concentrações iguais ou superiores a 0,1 µM, dado que a inibição da proliferação não foi significativa para a concentração de 0,01 µM. Na análise desta informação, não deve ser descartado o facto de a 5α-indoleprogesterona ter precipitado no meio de cultura, pois tem baixa solubilidade aquosa e em solventes orgânicos, o que poderá explicar um efeito inibitório do crescimento celular inferior.

## 5. Conclusão

O presente trabalho permitiu explorar a reação de Michael e os processos sintéticos envolvidos na sua realização. Utilizando como ponto de partida a progesterona e um processo descrito na literatura, desenvolveu-se um novo processo reacional, ambientalmente benigno que permite obter o 5 $\alpha$ -indoleprogesterona. O estudo iniciou-se com o estudo da reação de Michael utilizando um catalisador “verde”, o triflato de bismuto, constatando-se a superioridade catalítica deste catalisador face ao tricloreto de ruténio. A realização desta reação sob radiação por micro-ondas permitiu também aumentar o rendimento e diminuir o tempo reacional. Além disso, a aplicação de micro-ondas demonstra que é possível sintetizar novos compostos, com o mínimo dano ambiental. No presente trabalho também se constatou-se que o metanol é melhor solvente que o acetonitrilo e do que o etanol para esta adição conjugada em condições com MW. No estudo do processo foram ainda estudados outros nucleófilos que não o indole, bem como o substrato acetato de 7-oxopregnenolona em alternativa à progesterona, não se observando sucesso reacional.

Na tentativa de clarificar a reatividade de diversos substratos esteróides nestas condições, efetuaram-se cálculos computacionais semi-empíricos (AM1 e PM3) e *ab initio* (HF/6-311G++). Os resultados pelo método HF/6-311G++ revelaram-se concordantes com as reatividades observadas, observando-se para a progesterona e para o acetato de 7-oxopregnenolona carga parcial positiva em C5, tal como esperado. Finalmente, os resultados do estudo dos efeitos do composto obtido na proliferação celular em células LNCaP, em comparação com a progesterona revelaram-se que este parece ter ação antiproliferativa, embora inferior à observada para a progesterona nas condições do estudo.

## 6. Bibliografia

1. Lemke, T. L.; Williams, D. A.; Roche, D. F.; Zito, S. W., Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 6th Ed. ed.; Lippincott Williams & Wilkins: 2008.
2. Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M.; Moreira, V. M., Catalytic Oxidative Processes in Steroid Chemistry: Allylic Oxidation,  $\beta$ -Selective Epoxidation, Alcohol Oxidation and Remote Functionalization Reactions. *Current Organic Chemistry* 2006, 10 (17), 2227-2257.
3. Moss, G. P., Nomenclature of steroids (Recommendations 1989). *Pure and Applied Chemistry* 1989, 61 (10), 1783-1822.
4. Yousuf, S. K.; Majeed, R.; Ahmad, M.; Sangwan, P.; Purnima, B.; Saxsena, A. K.; Suri, K. A.; Mukherjee, D.; Taneja, S. C., Ring A structural modified derivatives of withaferin A and the evaluation of their cytotoxic potential. *Steroids* 2011, 76 (10-11), 1213-22.
5. Risbridger, G. P.; Davis, I. D.; Birrell, S. N.; Tilley, W. D., Breast and prostate cancer: more similar than different. *Nature reviews. Cancer* 2010, 10 (3), 205-12.
6. Kadar, Z.; Molnar, J.; Schneider, G.; Zupko, I.; Frank, E., A facile 'click' approach to novel 15beta-triazolyl-5alpha-androstane derivatives, and an evaluation of their antiproliferative activities in vitro. *Bioorganic & medicinal chemistry* 2012, 20 (4), 1396-402.
7. Banday, A. H.; Mir, B. P.; Lone, I. H.; Suri, K. A.; Kumar, H. M., Studies on novel D-ring substituted steroidal pyrazolines as potential anticancer agents. *Steroids* 2010, 75 (12), 805-9.
8. Amslinger, S., The tunable functionality of alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds enables their differential application in biological systems. *ChemMedChem* 2010, 5 (3), 351-6.
9. Baranovskii, A. V.; Khripach, V. A., Steroids modified at C15. Synthesis and spectra-structure correlations. *Russian Journal of General Chemistry* 2011, 81 (10), 2142-2150.
10. Frank, E.; Schneider, G., Synthesis of sex hormone-derived modified steroids possessing antiproliferative activity. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2013, 137, 301-315
11. Kumar, M.; Rawat, P.; Khan, M. F.; Rawat, A. K.; Srivastava, A. K.; Maurya, R., Aza-annulation on the 16-dehydropregnenolone, via tandem intermolecular aldol process and intramolecular Michael addition. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2011, 21 (8), 2232-7.
12. Sethi, A.; Bhatia, G.; Khanna, A. K.; Khan, M. M.; Bishnoi, A.; Pandey, A. K.; Maurya, A., Expedient synthesis of some novel pregnane derivatives and their evaluation as anti-oxidant and anti-dyslipidemic agents. *Medicinal Chemistry Research* 2009, 20 (1), 36-46.
13. (a) Nobile, A.; Charney, W.; Perlman, P. L.; Herzog, H. L.; Payne, C. C.; Tully, M. E.; Jevnik, M. A.; Hershberg, E. B., Microbiological Transformation of  $\Delta^{1,4}$ -diene-3-

ketosteroids. *Journal of the American Chemical Society* 1955, 77 (15), 4184-4184; (b) Conrow, R. E., Synthesis of the 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Trimethyl Corticosteroid Rimexolone from Prednisolone. *The Journal of Organic Chemistry* 1999, 64 (3), 1042-1044.

14. Shen, Y.; Burgoyne, D. L., Efficient Synthesis of IPL576,092: A Novel Anti-Asthma Agent. *The Journal of Organic Chemistry* 2002, 67 (11), 3908-3910.

15. (a) Schun, Y.; Cordell, G. A., Cytotoxic Steroids of *Gelsemium sempervirens*. *Journal of Natural Products* 1987, 50 (2), 195-198; (b) Si-Qi, L.; Long-Ze, L.; Cordell, G. A.; Liang, X.; Johnson, M. E., Polyoxypregnanes from *Marsdenia tenacissima*. *Phytochemistry* 1993, 34 (6), 1615-1620; (c) Li, C.; Qiu, W.; Yang, Z.; Luo, J.; Yang, F.; Liu, M.; Xie, J.; Tang, J., Stereoselective synthesis of some methyl-substituted steroid hormones and their in vitro cytotoxic activity against human gastric cancer cell line MGC-803. *Steroids* 2010, 75 (12), 859-69.

16. Comin, M. J.; Maier, M. S.; Roccatagliata, A. J.; Pujol, C. A.; Damonte, E. B., Evaluation of the antiviral activity of natural sulfated polyhydroxysteroids and their synthetic derivatives and analogs. *Steroids* 1999, 64 (5), 335-340.

17. (a) Veleiro, A. S.; Rosenstein, R. E.; Jaliffa, C. O.; Grilli, M. L.; Speroni, F.; Burton, G., Synthesis and GABAA receptor activity of a 6,19-Oxido analogue of pregnanolone. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2003, 13 (3), 343-346; (b) Matyáš, L.; Kasal, A.; Riera, Z. B.; Sunol, C. E., Effects of 3 $\alpha$ -Amino-5 $\alpha$ -pregnan-20-one on GABAA Receptor: Synthesis, Activity and Cytotoxicity. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 2004, 69 (7), 1506-1516.

18. Leonessa, F.; Kim, J.; Ghiorghis, A.; Kulawiec, R. J.; Hammer, C.; Talebian, A.; Clarke, R., C-7 Analogues of Progesterone as Potent Inhibitors of the P-Glycoprotein Efflux Pump. *Journal of Medicinal Chemistry* 2002, 45 (2), 390-398.

19. Bratoeff, E.; Ramírez, E.; Flores, E.; Valencia, N.; Sánchez, M.; Heuze, I.; Cabeza, M., Molecular Interactions of New Pregnenedione Derivatives. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 2003, 51 (10), 1132-1136.

20. (a) Ling, Y.; Li, J.; Kato, K.; Liu, Y.; Wang, X.; Klus, G. T.; Marat, K.; Nnane, I. P.; Brodie, A. M. H., Synthesis and in vitro activity of some epimeric 20 $\alpha$ -hydroxy, 20-oxime and aziridine pregnene derivatives as inhibitors of human 17 $\alpha$ -hydroxylase/c17,20-lyase and 5 $\alpha$ -reductase. *Bioorganic & medicinal chemistry* 1998, 6 (10), 1683-1693; (b) Zhu, B. T.; Kosh, J. W.; Fu, J.-H.; Cai, M. X.; Xu, S.; Conney, A. H., Strong inhibition of estrone-3-sulfatase activity by pregnenolone 16 $\alpha$ -carbonitrile but not by several analogs lacking a 16 $\alpha$ -nitrile group. *Steroids* 2000, 65 (9), 521-527.

21. (a) Comelles, J.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A., Michael additions catalyzed by transition metals and lanthanides species. A review. *Arkivoc* 2005, 2005 (9), 207; (b) Sharma, U.; Bora, U.; Boruah, R. C.; Sandhu, J. S., Alumina-promoted fast solid-phase Michael addition of enamines with conjugated enones under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters* 2002, 43 (1), 143-145.

22. Tokoroyama, T., Discovery of the Michael Reaction. *European Journal of Organic Chemistry* 2010, 2010 (10), 2009-2016.
23. Escalante, J.; Carrillo-Morales, M.; Linzaga, I., Michael additions of amines to methyl acrylates promoted by microwave irradiation. *Molecules* 2008, 13 (2), 340-7.
24. (a) Kall, A.; Bandyopadhyay, D.; Banik, B. K., Microwave-Induced Aza-Michael Reaction in Water: A Remarkably Simple Procedure. *Synthetic Communications* 2010, 40 (12), 1730-1735; (b) Hashemi, M. M.; Eftekhari-Sis, B.; Abdollahifar, A.; Khalili, B.,  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$  on montmorillonite K10 accelerated conjugate addition of amines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated alkenes under solvent-free conditions. *Tetrahedron* 2006, 62 (4), 672-677.
25. Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Petrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E., Conjugate Addition of Amines to  $\alpha,\beta$ -Enones Promoted by  $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ -NaI System Supported in Silica Gel. *The Journal of Organic Chemistry* 2001, 66 (26), 9052-9055.
26. (a) Marchi, C.; Trepate, E.; Moreno-Mañas, M.; Vallribera, A.; Molins, E., Ni(II)-catalyzed Michael additions. Part 2: Dynamic kinetic resolution in the reduction of chiral  $\alpha$ -hydrazino- $\beta$ -ketoacid derivatives. *Tetrahedron* 2002, 58 (28), 5699-5708; (b) Westermann, J.; Imbery, U.; Nguyen, A. T.; Nickisch, K., Nickel-Catalysed 1,4-Addition of Aryl Groups to Enones Using Aryldialkylaluminum Compounds. *European Journal of Inorganic Chemistry* 1998, 1998 (2), 295-298.
27. Christoffers, J., Catalysis of the Michael Reaction and the Vinylogous Michael Reaction by Ferric Chloride Hexahydrate. *Synlett* 2001, 2001 (06), 0723-0732.
28. (a) Tabatabaieian, K.; Mamaghani, M.; Mahmoodi, N.; Khorshidi, A., Diastereoselective Ruthenium-Catalyzed Michael Addition of Indoles to Hormone Steroids: An Efficient Route to New Indole Derivatives. *Synthetic Communications* 2010, 40 (11), 1677-1684; (b) Watanabe, M.; Ikagawa, A.; Wang, H.; Murata, K.; Ikariya, T., Catalytic enantioselective Michael addition of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes catalyzed by well-defined chiral Ru amido complexes. *Journal of the American Chemical Society* 2004, 126 (36), 11148-9.
29. Sawamura, M.; Hamashima, H.; Ito, Y., ChemInform Abstract: Rhodium-Catalyzed Enantioselective Michael Addition of (1-Cyanoethyl)phosphonate: Synthesis of Optically Active Phosphonic Acid Derivatives with Phosphorus-Substituted Quaternary Asymmetric Carbon Center. *ChemInform* 2001, 32 (8) 2559-2562.
30. Blacker, A. J.; Clarke, M. L.; Loft, M. S.; Mahon, M. F.; Williams, J. M. J., Synthesis and Structure of Enantiomerically Pure Platinum Complexes of Phosphino-oxazolines and Their Use in Asymmetric Catalysis. *Organometallics* 1999, 18 (15), 2867-2873.
31. Reddy, A. V.; Ravinder, K.; Goud, T. V.; Krishnaiah, P.; Raju, T. V.; Venkateswarlu, Y., Bismuth triflate catalyzed conjugate addition of indoles to  $\alpha,\beta$ -enones. *Tetrahedron Letters* 2003, 44 (33), 6257-6260.
32. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Venugopal, C.; Padmavani, B.,  $InCl_3/SiO_2$ -catalyzed  $\alpha$ -amination of 1,3-dicarbonyl compounds under microwave irradiation. *Tetrahedron Letters* 2004, 45 (40), 7507-7509.

33. Srivastava, N.; Banik, B. K., Bismuth nitrate-catalyzed versatile Michael reactions. *The Journal of organic chemistry* 2003, 68 (6), 2109-14.
34. Ide, D.; Eastlund, M.; Jupe, C.; Stockland Jr, R., Microwave Assisted Heterofunctionalization of Alkenes and Alkynes. *Current Organic Chemistry* 2008, 12 (15), 1258-1278.
35. Rulev, A. Y., Aza-Michael reaction: achievements and prospects. *Russian Chemical Reviews* 2011, 80 (3), 197-218.
36. Zhan, Z. P.; Yu, J. L.; Yang, W. Z., Bismuth Trichloride-Catalyzed C-Alkylation of Pyrroles with Electron-Deficient Olefins. *Synthetic Communications* 2006, 36 (10), 1373-1382.
37. Monfray, J.; Koskinen, A., Aza-Michael Additions on  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters Catalysed by Bismuth (III) Triflate in Conventional Chemistry and Under Microwave Irradiation. *Letters in Organic Chemistry* 2006, 3 (4), 324-327.
38. Wang, Y.; Zhang, Y.; Zhang, H.; Liu, L.; Xu, H., RuCl<sub>3</sub> in Poly(ethylene glycol): A Highly Efficient and Recyclable Catalyst for the Conjugate Addition of Nitrogen and Sulfur Nucleophiles. *Synthesis* 2005, (13), 2129-2136.
39. Kawatsura, M.; Aburatani, S.; Uenishi, J., Catalytic conjugate addition of heterocyclic compounds to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds by hafnium salts and scandium salts. *Tetrahedron* 2007, 63 (19), 4172-4177.
40. Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Giacomini, M.; Melchiorre, P.; Selva, S.; Umani-Ronchi, A., Sequential One-Pot InBr<sub>3</sub>-Catalyzed 1,4- then 1,2-Nucleophilic Addition to Enones. *The Journal of Organic Chemistry* 2002, 67 (11), 3700-3704.
41. Kusurkar, R. S.; Nayak, S. K.; Chavan, N. L., Conjugate addition of pyrroles to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones using copper bromide as a catalyst. *Tetrahedron Letters* 2006, 47 (41), 7323-7326.
42. Xu, R.; Ding, J. C.; Chen, X. A.; Liu, M. C.; Wu, H. Y., Gallium trichloride-catalyzed conjugate addition of indole and pyrrole to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones in aqueous media. *Chinese Chemical Letters* 2009, 20 (6), 676-679.
43. Schwalm, C. S.; Ceschi, M. A.; Russowsky, D., Metal halide hydrates as lewis acid catalysts for the conjugated friedel-crafts reactions of indoles and activated olefins. *Journal of the Brazilian Chemical Society* 2011, 22 (4), 623-636.
44. Moghaddam, F.; Bardajee, G.; Taimoory, S., KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Mediated Aza-Michael Addition of Indoles to Electron-Deficient Olefins. *Letters in Organic Chemistry* 2006, 3 (2), 157-160.
45. Das, B.; Damodar, K.; Chowdhury, N., Amberlyst-15: A mild, efficient and reusable heterogeneous catalyst for Michael addition of pyrroles to  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* 2007, 269 (1-2), 81-84.
46. Uenishi, J.; Aburatani, S.; Kawatsura, M., Hafnium Chloride Catalyzed Conjugate Addition of Pyrrole, Pyrazole and Imidazole to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones. *Heterocycles* 2007, 71 (1), 189.

47. Černý, I.; Pouzar, V.; Lapčík, O.; Hampl, R., Addition of Azoimide to Unsaturated Ketones in the Steroid Series. Synthesis of N-(17 $\beta$ -Hydroxy-3-oxo-5 $\alpha$ -androstano-15 $\beta$ -yl)succinamic Acid and Its Evaluation as Hapten for Dihydrotestosterone Immunoanalysis. *Collection of Czechoslovak Chemical Communications* 1997, 62 (12), 1931-1939.
48. Sheldon, R. A., Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chemical Society Reviews* 2012, 41 (4), 1437-1451.
49. Ollevier, T., New trends in bismuth-catalyzed synthetic transformations. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2013, 11 (17), 2740-2755.
50. Sandhu, S.; Sandhu, J. S., Recent Developments on Bismuth(III) in Carbon-Carbon Bond Formation Chemistry. *Rasayan Journal Chemistry* 2011, 4 (1), 73-85.
51. (a) Leadbeater, N. E.; Schmink, J. R., Use of a scientific microwave apparatus for rapid optimization of reaction conditions in a monomode function and then substrate screening in a multimode function. *Tetrahedron* 2007, 63 (29), 6764-6773; (b) Amore, K. M.; Leadbeater, N. E.; Miller, T. A.; Schmink, J. R., Fast, easy, solvent-free, microwave-promoted Michael addition of anilines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated alkenes: synthesis of N-aryl functionalized  $\beta$ -amino esters and acids. *Tetrahedron Letters* 2006, 47 (48), 8583-8586.
52. Kappe, C. O.; Pieber, B.; Dallinger, D., Microwave Effects in Organic Synthesis: Myth or Reality? *Angewandte Chemie International Edition* 2013, 52 (4), 1088-1094.
53. Salvador, J. A. R.; Silvestre, S. M., Bismuth-catalyzed allylic oxidation using *t*-butyl hydroperoxide. *Tetrahedron Letters* 2005, 46 (15), 2581-2584.
54. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J., J. A.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K. *Gaussian 03*, Gaussian, Inc.: Pittsburgh, PA, 2003.
55. The American Type Culture Collection.[Em linha] (acedido em 01/10/2013), Disponível em [www.atcc.org](http://www.atcc.org).
56. Freshney, I., *Culture of animal cells: A manual of basic technique*, fifth edition, John Wiley and Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2005
57. Mosmann, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* 1983, 65 (1-2), 55-63.
58. Soares, O. H. S. Reações de adição conjugada em esteróides - aplicação à preparação de potenciais agentes quimioterápicos. Apresentação da Tese do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas à Universidade da Beira Interior, Julho 2013.

59. Schüpfer, P. Y.; Gülaçar, F. O., Relative stabilities of cholestadienes calculated by molecular mechanics and semi-empirical methods: application to the acid-catalyzed rearrangement reactions of cholesta-3,5-diene. *Organic Geochemistry* 2000, 31 (12), 1589-1596.
60. Huang, M.-J., Ab Initio Study of Prednisolone, 6 $\alpha$ -Fluoroprednisolone, 9 $\alpha$ -Fluoroprednisolone, and 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluoroprednisolone. *Structural Chemistry* 2004, 15 (5), 487-492.
61. Salvador, J. A.; Carvalho, J. F.; Neves, M. A.; Silvestre, S. M.; Leitao, A. J.; Silva, M. M.; Sa e Melo, M. L., Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. *Natural product reports* 2013, 30 (2), 324-74.
62. Kim, S.; Ma, E., Synthesis of pregnane derivatives, their cytotoxicity on LNCap and PC-3 cells, and screening on 5 $\alpha$ -reductase inhibitory activity. *Molecules* 2009, 14 (11), 4655-68.
63. El Etreby, M. F.; Liang, Y.; Lewis, R. W., Induction of apoptosis by mifepristone and tamoxifen in human LNCaP prostate cancer cells in culture. *The Prostate* 2000, 43 (1), 31-42.



# Anexos

**Anexo I:** Anexo VII da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho

## ANEXO VII

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 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM  
RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Nota de encomenda N.º \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a \_\_\_\_\_

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. ____ / ____ / ____ / ____		
			Data ____ / ____ / ____		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. ____ / ____ / ____ / ____		
			Data ____ / ____ / ____		
			Ass. legível _____		

## Anexo II: Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL)



MEDICAMENTOS DERIVADOS DO SANGUE OU DO PLASMA HUMANO  
CERTIFICADO DE AUTORIZAÇÃO DE UTILIZAÇÃO DE LOTE  
CERTIFICADO N.º: 37712-CAUL

*F. Nery*

N.º do Lote	E225A6641
Nome Comercial	Albunorm 5%
Dosagem - Quantidade	50 g/l - 250 ml -
Substância(s) activa(s)	Human albumin / Albumina humana
N.º de Unidades do lote	5905
Embalagem(*)	Vial /Frasco para injectáveis
Número de A.I.M. (**)	5185277
Identificação e endereço do Titular de A.I.M. ou seu representante legal	Octapharma Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua dos Lagares d'El Rei 21-C, 1/c Dto 1700-268 Lisboa

(\*) "3 th Edition List of Standard Terms 2004", EDQM

(\*\*) Autorização de Introdução no Mercado

Prazo de Validade do Lote	31-05-2015
Data do Certificado Europeu de Libertação de Lote	23-08-2012
Data da recepção da totalidade da documentação no	06-09-2012

INFARMED, I.P.

Analisada a documentação bastante para satisfazer os requisitos técnicos de avaliação consignados no Guia Técnico de Libertação de Lotes de Vacinas e Hemoderivados ("Official Control Authority Batch Release of Biological Medicinal Products for Human Use - OCABR"), o Laboratório de Biologia e Microbiologia da Direcção de Comprovação da Qualidade não tem a objectar a aprovação para utilização do presente lote.

Nota: Apenas é verificado quanto ao conteúdo e não quanto à forma o constante do Art.º 105 do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

*[Signature]*  
Director do Laboratório de Biologia e Microbiologia

Por subdelegação de competência nos termos do Despacho 11967/2006 (2ª série), de 9 de Maio publicado em Diário da República n.º 108 série II de 5 de Junho de 2006 e tendo em consideração o resultado da avaliação supra,

### APROVA-SE PARA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA

o lote do medicamento acima identificado.

Data de Aprovação: 13-09-2012

*[Signature]*  
Directora da Direcção de Comprovação de Qualidade

# Anexo III: Prescrição



## Prescrição

Data: 2013/03/12  
 Hora: 08:42:14  
 Pág. 1 / 2  
 Utilizador:

Serviço: Medicina 3 - Internamento

Cama: 330 007

Doente:

Data Prescr.: 2013/03/11 16:12

Medicamento Prescrito	Forma	Dose	Via Admin.	Freq./ Horário
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV Dt. Início: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:	SINJ	1 - G	IV	SOS3 / SOS até 3 id
<b>Obs.:</b> se febre Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Ranitidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV Dt. Início: 2013-03-08 12:51 Dt. Fim:	SINJ	50 - MG	IV	3 id / 0 h - 7 h - 16 h
Todos os dias a partir da data: 08-03-2013				
Sertralina 50 mg Comp Dt. Início: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:	COMP	100 - MG	ORAL	1 id / 9 h
Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Baclofeno 10 mg Comp Dt. Início: 2013-01-23 18:13 Dt. Fim:	COMP	10 - MG	ORAL	3 id / 9 h - 13 h - 19 h
<i>Reiniciado</i> Todos os dias a partir da data: 23-01-2013				
X Tobramicina 100 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV Dt. Início: 2013-03-11 16:11 Dt. Fim: 2013-03-18 12:00	SINJ	100 - MG	IV	12/12 h / 0 h - 12 h
Todos os dias a partir de 11-03-2013 e com término em 18-03-2013.				
X Linezolid 600 mg/300 ml Sol inj Fr 300 ml IV Dt. Início: 2013-03-11 16:11 Dt. Fim: 2013-03-18 12:00	SINJ	600 - MG	IV	12/12 h / 0 h - 12 h
Todos os dias a partir de 11-03-2013 e com término em 18-03-2013.				
Budesonida 200 µg/dose Susp pressu inal Recip pressu 1 Dt. Início: 2013-02-15 13:38 Dt. Fim:	SUNEB	200 - MCG	INALA	12/12 h / 0 h - 12 h
Todos os dias a partir da data: 15-02-2013				
Brometo de ipratrópio 20 µg/dose Sol pressu inal Recip pr SOLPREINA Dt. Início: 2013-02-21 13:01 Dt. Fim:		40 - MCG	INALA	6/6 h / 0 h - 6 h - 12 h - 18 h
Todos os dias a partir da data: 21-02-2013				
Senosido A + Senosido B 12 mg Comp Dt. Início: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:	COMP	12 - MG	ORAL	1 id / 9 h
Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Docusato de sódio 10 mg + Sorbitol 13400 mg Sol rect Fr SOLRECTAL Dt. Início: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:		1 - UND	RECTAL	SOS1 / SOS até 1 id
Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Lactulose 666.7 mg/ml Xar Fr 200 ml Dt. Início: 2012-12-17 11:20 Dt. Fim:	SORAL	30 - ML	ORAL	3 id / 9 h - 12 h - 19 h
Todos os dias a partir da data: 17-12-2012				
DIETA COMP MODIF ENRIQ CALORICO LIQ FRS 500 ml Dt. Início: 2013-02-08 12:50 Dt. Fim:	SORAL	2000 - ML	ORAL	Continua / Continua
<b>Obs.:</b> a 84mL/h				
Todos os dias a partir da data: 08-02-2013				
POLIMERO PROTECTOR CUTANEO SPRAY Dt. Início: 2012-12-06 13:03 Dt. Fim:	SCUT	1 - EMB.	TÓPICA	2 id / 9 h - 16 h

X Medicamento alterado na última prescrição

## Prescrição

Data: 2013/03/12  
 Hora: 08:42:14  
 Pág. 1 / 2  
 Utilizador:

**Servico:** Medicina 3 - Internamento **Cama:** 330 007  
**Doente:** **Data Prescr.:** 2013/03/11 16:12

Medicamento Prescrito	Forma	Dose	Via Admin.	Freq./ Horário
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV Dt. Inicio: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:	SINJ	1 - G	IV	SOS3 / SOS até 3 id
<b>Obs.:</b> se febre Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Ranitidina 50 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV Dt. Inicio: 2013-03-08 12:51 Dt. Fim:	SINJ	50 - MG	IV	3 id / 0 h - 7 h - 16 h
Todos os dias a partir da data: 08-03-2013				
Sertralina 50 mg Comp Dt. Inicio: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:	COMP	100 - MG	ORAL	1 id / 9 h
Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Baclofeno 10 mg Comp Dt. Inicio: 2013-01-23 18:13 Dt. Fim:	COMP	10 - MG	ORAL	3 id / 9 h - 13 h - 19 h
Todos os dias a partir da data: 23-01-2013				
X Tobramicina 100 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV Dt. Inicio: 2013-03-11 16:11 Dt. Fim: 2013-03-18 12:00	SINJ	100 - MG	IV	12/12 h / 0 h - 12 h
Todos os dias a partir de 11-03-2013 e com término em 18-03-2013.				
X Linezolida 600 mg/300 ml Sol inj Fr 300 ml IV Dt. Inicio: 2013-03-11 16:11 Dt. Fim: 2013-03-18 12:00	SINJ	600 - MG	IV	12/12 h / 0 h - 12 h
Todos os dias a partir de 11-03-2013 e com término em 18-03-2013.				
Budesonida 200 µg/dose Susp pressu inal Recip pressu 1 Dt. Inicio: 2013-02-15 13:38 Dt. Fim:	SUNEB	200 - MCG	INALA	12/12 h / 0 h - 12 h
Todos os dias a partir da data: 15-02-2013				
Brometo de ipratrópio 20 µg/dose Sol pressu inal Recip pr SOLPREINA Dt. Inicio: 2013-02-21 13:01 Dt. Fim:		40 - MCG	INALA	6/6 h / 0 h - 6 h - 12 h - 18 h
Todos os dias a partir da data: 21-02-2013				
Senosido A + Senosido B 12 mg Comp Dt. Inicio: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:	COMP	12 - MG	ORAL	1 id / 9 h
Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Docusato de sódio 10 mg + Sorbitol 13400 mg Sol rect Fr SOLRECTAL Dt. Inicio: 2012-11-22 20:27 Dt. Fim:		1 - UND	RECTAL	SOS1 / SOS até 1 id
Todos os dias a partir da data: 22-11-2012				
Lactulose 666.7 mg/ml Xar Fr 200 ml Dt. Inicio: 2012-12-17 11:20 Dt. Fim:	SORAL	30 - ML	ORAL	3 id / 9 h - 12 h - 19 h

*Recém-nascido*

**Anexo IV:** Pyxis® medstation



**Anexo V:** Listagem da legislação em vigor, que define as condições de cedência de medicamentos em regime de ambulatório, e respetivas patologias abrangidas:

Patologia	Legislação
Acromegalia	Despacho n.º 3837/2005, (2ª série) de 27 de Janeiro; Retificação n.º 652/2005, de 6 de Abril
Artrite Reumatoide, Espondilite Anquilosante, Artrite Psoriática, Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular e Psoríase em placas	Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro, alterado pelo Despacho n.º 1845/2011, de 12 de Janeiro; Despacho n.º 17503-A/2011, de 29 de Dezembro e Despacho n.º 14242/2012, de 25 de Outubro
Doença Renal Crónica	Despacho n.º 3/91 de 8 de Fevereiro, alterado pelos despachos n.º 25 909/2006 e n.º 10 053/2007 e n.º 8 680/2011; Despachos n.º 22 569/2008, n.º 29 793/2008 e n.º 821/2011; Despacho n.º 10/96
Doença de Crohn ativa grave ou com formação de fístulas	Despacho n.º 30 994/2008
Deficiência da Hormona de crescimento na criança; Síndrome de Turner; Perturbações do crescimento; Síndrome de Prader-Willi; Terapêutica de Substituição em Adultos	Despacho n.º 12455/2010, de 22 de Julho
Esclerose múltipla	Despacho n.º 11 728/2004, de 15 de Junho
Esclerose lateral amiotrófica (ELA)	Despacho n.º 8599/2009, de 19/03, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16/10

Patologia	Legislação
Fibrose cística	Despacho nº 24/89, de 2 de Fevereiro; Portaria nº 1474/2004, de 21 de Dezembro
Indivíduos afetados pelo VIH	Despacho nº 280/96, de 12 de Outubro, alterado pelo Despacho nº 6 778/97, de 7 de Agosto e Despacho nº 5772/2005, de 27 de Dezembro
Hepatite C	Portarias nº 194/2012 de 10 de Maio e nº 1 071/1998 de 31 de Dezembro
Síndrome de Lennox-Gaustaut	Despacho 3 622/99, de 26 de Maio
Oncologia	Portaria nº 924-A/2010 de 17 de Setembro
Planeamento Familiar	Decreto-Lei nº 259/2000

**Anexo VI:** Listagem das patologias que apesar de não serem abrangidas pela legislação, beneficiam de dispensa gratuita em regime de ambulatório:

Patologias não abrangidas pela legislação	
Hepatite B crónica	Feocromocitoma
Hipertensão Pulmonar	Epilepsia - Crises de Ausência
Síndrome de Cushing	Fármacos com ação em distúrbios de movimento associado ao SNC

## Anexo VII: Armários de RFID



**Anexo VIII:** Estação de conferência RFID



**Anexo IX:** Anexo X da Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho (modelo nº 1509 da INCM)

**ANEXO X**

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,  
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código   
SERVIÇO   
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do Doente	Cama/ Processo	Quantidade Pedida Ou Prescrita	Enfermeiro que administra o Medicamento		Quantidade Fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

Assinatura legível do director de serviço ou legal substituto Data __/__/__ N.º Mec. _____	Assinatura legível do director do serviço farmacêutico ou legal substituto. Data __/__/__ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data __/__/__ Recebido por (ass. Legível) _____ N.º Mec. _____ Data __/__/__
---	---	--

Anexo X: Modelo Nº 1804 da Imprensa Nacional - Casa da Moeda

Número de série 1782676 C90020130302948 VIA FARMÁCIA



MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

HOSPITAL CENTRO HOSPITALAR VILA NOVA  
SERVIÇO MEDICINA GERAL

Médico \_\_\_\_\_ NSD: \_\_\_\_\_ **QUADRO A**  
(Nome legível) Data Nas.: \_\_\_\_\_  
N.º Mec. ou Vinheta \_\_\_\_\_ Telef.: \_\_\_\_\_  
Assinatura \_\_\_\_\_  
Data 2013/03/22 Identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.

**REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA** (a preencher pelo médico)

Hemoderivado ALBUMINA 60 G 5V **QUADRO B**  
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)

Dose/Freqüência \_\_\_\_\_ Duração do tratamento \_\_\_\_\_  
Diagnóstico/Justificação Clínica PARAENSE E EVANESCENTE  
CIROSE HEPÁTICA ALCOÓLICA  
SÍNDROME HEPATORRENAL TIPO 2

**REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º** 56013 (a preencher pelos Serviços Farmacêuticos) **QUADRO C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
<u>Albumina 60g</u>	<u>6</u>	<u>324606605</u>	<u>Octapharma</u>	<u>04613</u>
<u>albumina 10g</u>				

Enviado 22/03/13 Farmacêutico \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

Recebido 22/03/13 Serviço requisitante (Assinatura) \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_

**I. Instruções relativas à documentação:**

A requisição, constituída por **2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)**, é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.

**VIA SERVIÇO** – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.

**VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. *Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.*

**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).

Decreto n.º 1051/2000 (2.ª série), dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000.

Anexo XI: formulário de "Justificação de Receituário de Medicamentos"

JUSTIFICAÇÃO DE RECEITUÁRIO



CHVNGAIA

Serviços Clínicos

N. Episódio INT: 12025169 NSC: ...  
Data/Hora Serv: 16/12/2012- 15:34 Nasc: 16/12/2012 - 0 Dias  
Sexo: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_

Serv: \_\_\_\_\_ - UCIN Prov: RECEM-NASCIDO  
SERVICO NACIONAL SAUDE No:173235004

SERVIÇO Neonologia CAMA \_\_\_\_\_

Diagnóstico Doença de Refluxo Gastro-esofágico

Fármaco/Forma Farmacêutica/Dosagem Eufacalmi

Nº de Unidades 1 Provável duração do tratamento (dias) 15

Há outro fármaco no FHNM ou na Adenda com a mesma finalidade terapêutica? Não  
Caso exista, porque razões não o considera adequado à situação do doente?

Porque considera adequado o fármaco que requisita? Colicas abdominais muito frequentes

Se se trata de um antibiótico refira:

- a) Foi possível isolar o agente e efectuar o antibiograma? Em caso afirmativo especifique: \_\_\_\_\_
- b) Não foi possível: 1 - Início urgente de terapêutica? \_\_\_\_\_  
2 - Outro motivo \_\_\_\_\_

Outras informações que julgue úteis \_\_\_\_\_

Data 21/03/013

Médico / Nº Mecanográfico \_\_\_\_\_

Director de Serviço \_\_\_\_\_

CLINICAL, EPE  
Serviço Farmacêuticos  
21/03/13  
55386007

Informação dos Serviços Farmacêuticos


Parecer da Comissão de Farmácia e Terapêutica


Mod. SD-007

**Anexo XII:** Rótulos de bolsas de nutrição parentérica para adultos.

CHVNG/E	Serviços Farmacêuticos	domingo, 24 <sup>o</sup> Março 2013
<b>UCI Cardiotorácica</b>		NSC: 466069
<b>9</b>		
BOLSA NUTRITIVA NÃO ADITIVADA	LOTE: 123748051	<b>AZOTO</b> Nº
<b>Nutriflex® Lipid Especial S/ Electrólitos</b>	<b>10 gr</b>	<b>3</b>

CHVNG/E	Serviços Farmacêuticos	sexta-feira, 22 Março 2013
<b>UCI Cardiotorácica</b>		NSC: 168585
<b>4</b>		
BOLSA NUTRITIVA NÃO ADITIVADA	LOTE: 123748051	<b>AZOTO</b> Nº
<b>Nutriflex® Lipid Especial S/ Electrólitos</b>	<b>10 gr</b>	<b>1</b>

CHVNG/E	Serviços Farmacêuticos	sábado, 23 Março 2013
<b>UCI Cardiotorácica</b>		NSC: 168585
<b>4</b>		
BOLSA NUTRITIVA NÃO ADITIVADA	LOTE: 123748051	<b>AZOTO</b> Nº
<b>Nutriflex® Lipid Especial S/ Electrólitos</b>	<b>10 gr</b>	<b>2</b>


CHVNG/E	Serviços Farmacêuticos	domingo, 24 Março 2013
<b>UCI Cardiotorácica</b>		NSC: 168585
<b>4</b>		
BOLSA NUTRITIVA NÃO ADITIVADA	LOTE: 123748051	<b>AZOTO</b> Nº
<b>Nutriflex® Lipid Especial S/ Electrólitos</b>	<b>10 gr</b>	<b>3</b>

CHVNG/E	Serviços Farmacêuticos	sexta-feira, 22 Março 2013
<b>UCPA</b>		NSC: 218745
<b>4</b>		
BOLSA NUTRITIVA NÃO ADITIVADA	LOTE: 10FK4395	<b>AZOTO</b> Nº
<b>SmofKabiven® S/ Electrólitos</b>	<b>12 gr</b>	<b>1</b>

CHVNG/E	Serviços Farmacêuticos	sábado, 23 Março 2013
<b>UCPA</b>		NSC: 218745
<b>4</b>		
BOLSA NUTRITIVA NÃO ADITIVADA	LOTE: 10FK4395	<b>AZOTO</b> Nº
<b>SmofKabiven® S/ Electrólitos</b>	<b>12 gr</b>	<b>2</b>

CHVNG/E	Serviços Farmacêuticos	domingo, 24 Março 2013
<b>UCPA</b>		NSC: 218745
<b>4</b>		
BOLSA NUTRITIVA NÃO ADITIVADA	LOTE: 10FK4395	<b>AZOTO</b> Nº
<b>SmofKabiven® S/ Electrólitos</b>	<b>12 gr</b>	<b>3</b>

# Anexo XIII: Boletim de controlo microbiológico



**CENTRO HOSPITALAR**  
VILA NOVA DE GAIA/ESPOSO

SERVIÇO DE  
PATOLOGIA CLÍNICA  
MICROBIOLOGIA

AMOSTRA N.º \_\_\_\_\_

PRODUTO \_\_\_\_\_

Colheito em \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

SERVIÇO \_\_\_\_\_

Internamento  \_\_\_\_\_

Consulta  \_\_\_\_\_

Serviço \_\_\_\_\_ C. Ext.  C. Int.  Cama N.º \_\_\_\_\_

Produto e método de colheita \_\_\_\_\_

Exames pedidos (registar as letras correspondentes) \_\_\_\_\_

Sede da lesão e local da colheita \_\_\_\_\_ Data e hora da colheita \_\_\_\_\_

Drogas antimicrobianas em uso (indicar via: local, geral) \_\_\_\_\_

Diagnóstico e informações complementares relativas ao produto enviado \_\_\_\_\_

(Indispensável preencher completamente a requisição (Não escrever abaixo desta linha, reservado ao laboratório))

(colar ou autocolante do médico)

**EXAME MICROBIOLÓGICO**

**A - MICROSCOPIA - a) GHAM**

Positivo — Cocos \_\_\_\_\_ bacilos \_\_\_\_\_ Médico \_\_\_\_\_

negativo — Cocos \_\_\_\_\_ bacilos \_\_\_\_\_ Amicrobiano, Flora polimicrobiana; comensal \_\_\_\_\_

Colónias/ml \_\_\_\_\_ Células \_\_\_\_\_ Plácidos \_\_\_\_\_

**b) ZIEHL - NEELSEN:** Negativo - bacilos ácido - resistentes \_\_\_\_\_

**B - EXAME CULTURAL - Estéril após \_\_\_\_\_ dias (em aerobiose). Flora normal da região. Flora de contaminação. Amostra imprópria. Enviar nova amostra**

**Colónias/ml \_\_\_\_\_ ; Flora Polimorfa predominio gram positivo/negativo: Identificação em curso: Germe habitualmente não patogénico.**

Isolamentos: Cocos gram positivo \_\_\_\_\_ cocos gram negativo \_\_\_\_\_ bacilos gram positivo \_\_\_\_\_ bacilos gram negativo \_\_\_\_\_ Pesquisa: \_\_\_\_\_

Diplococcus pneumoniae \_\_\_\_\_ Enterococo (streptococo fecal) \_\_\_\_\_ Citrobacter \_\_\_\_\_ Neisseria mening/gonor \_\_\_\_\_ Shigella \_\_\_\_\_

Staphylococcus aureus \_\_\_\_\_ Morganella \_\_\_\_\_ Escherichia col \_\_\_\_\_ Acinetobacter calcoaceticus (var, antra- \_\_\_\_\_

Staphylococcus \_\_\_\_\_ Homophyus influenzae biotipo \_\_\_\_\_ Klebsiella \_\_\_\_\_ (fus) \_\_\_\_\_ Yersinia enterocolitica \_\_\_\_\_

Streptoc. haemolyticus grupo \_\_\_\_\_ Pseudomonas aeruginosa \_\_\_\_\_ Proteus \_\_\_\_\_ Campylobacter jejuni \_\_\_\_\_

Streptococcus \_\_\_\_\_ Serratia \_\_\_\_\_ Enterobacter \_\_\_\_\_ Salmonella \_\_\_\_\_

Fungos \_\_\_\_\_

**SUSCEPTIBILIDADE: S - susceptível; I - Intermediário; R - resistente; MS - Moderadamente susceptível.**

Penicilinas	1			2			3		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Penicilina G									
Amp/Amox. ina									
Mef/Oxacilina									
Piperacilina									
Amox/Clavul									
Cefalotina									
Cefotina									
Cefotaxima									
Ceftazidina									
Ceftazidone									
Azironam									
Imipenam									
Amikacina									
Gentamicina									
Netilmicina									
Tobramicina									
Clindamicina									
Eritromicina									
Cloranfenicol									
Cotrimoxazol									
Tetraciclina									
Tetrapoliana									
Vancomicina									
Floxacilina									
Ac. nádicico									
Furandina									

**D = PESQUISA DE BACTÉRIAS ANAEROBIAS ESTRICTAS: Em curso. (Exame efectuado apenas em amostras colhidas e transportadas em condições adequadas).**

**E = EXAME PARASITOLÓGICO:** \_\_\_\_\_

ESTES RESULTADOS SÃO COMPLEMENTARES DE OUTROS JÁ FORNECIDOS \_\_\_\_\_ O Patologista Clínico \_\_\_\_\_

Mod. 02-08

**Anexo XIV:** Sistema automatizado de reembalamento



**Anexo XV:** Formulário para notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos.

GOVERNO DE PORTUGAL		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA			infarmed	
SECRETARIA DE SAÚDE		Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos			Profissionais de Saúde	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa					CONFIDENCIAL	
<b>A. Reação adversa a medicamento (RAM)</b>						
Descrição	Data início <sup>1</sup>	Data fim	Duração RAM se < 1 dia			
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) <sup>2</sup> grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>						
Se sim, porque considera grave?						
<input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__		<input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.)				
<input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco		<input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas				
<input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento		<input type="checkbox"/> Outra <sup>3</sup> (especifique em F.)				
Tratamento da reação adversa:						
<b>B. Medicamento(s) suspeito(s)</b>						
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1						
#2						
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/>						
Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação <sup>4</sup> entre medicamentos (especifique em F.) <input type="checkbox"/>						
O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica aquando da reintrodução <input type="checkbox"/>						
São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>						
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável						
<b>C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)</b>						
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim	
#3						
#4						
#5						
#6						
#7						
<b>D. Doente</b>						
Iniciais do nome _____		<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino		Peso _____ Kg	Altura _____ cm	
Data de nascimento __/__/__		Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____				
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?						
<input type="checkbox"/> Cura <input type="checkbox"/> Em recuperação		<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação		<input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação		
<input type="checkbox"/> Cura com sequelas		<input type="checkbox"/> Desconhecida		<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação		
<b>E. Profissional de saúde</b>						
Nome _____						
Profissão _____			Especialidade _____			
Local de trabalho _____						
Contactos <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel _____				<input type="checkbox"/> e-mail _____		
Data __/__/__		Assinatura _____				

ARM/2010

v.111



**Anexo XVI:** Decreto-Lei nº 97/95, de 10 de Maio que regulamenta as comissões de ética para a saúde.

“ (...) Artigo 2.º

Composição

1 - As CES têm uma composição multidisciplinar e são constituídas por sete membros, designados de entre médicos, enfermeiros, farmacêuticos, juristas, teólogos, psicólogos, sociólogos ou profissionais de outras áreas das ciências sociais e humanas.

2 - As CES, sempre que considerem necessário, podem solicitar o apoio de outros técnicos ou peritos.

Artigo 3.º

Constituição

1 - Cabe ao diretor clínico das instituições e serviços de saúde públicos ou unidades privadas de saúde designar os membros da respetiva CES.

2 - A constituição das CES está sujeita a homologação pelo respetivo órgão de gestão e pelo conselho geral, quando exista

3 - Relativamente às unidades privadas de saúde, a homologação da constituição das CES cabe à Ordem dos Médicos.

Artigo 4.º

Mandato

O mandato dos membros das CES é de três anos, podendo ser renovado por iguais períodos.

Artigo 5.º

Direção

As CES funcionam sob a direção de um presidente, coadjuvado por um vice-presidente, eleitos por e de entre os seus membros.

Artigo 6.º

Competências

1 - Compete às CES:

a) Zelar, no âmbito do funcionamento da instituição ou serviço de saúde respetivo, pela salvaguarda da dignidade e integridade humanas;

b) Emitir, por sua iniciativa ou por solicitação, pareceres sobre questões éticas no domínio das atividades da instituição ou serviço de saúde respetivo;

c) Pronunciar-se sobre os protocolos de investigação científica, nomeadamente os que se refiram a ensaios de diagnóstico ou terapêutica e técnicas experimentais que envolvem seres humanos e seus produtos biológicos, celebrados no âmbito da instituição ou serviço de saúde respetivo;

d) Pronunciar-se sobre os pedidos de autorização para a realização de ensaios clínicos da instituição ou serviço de saúde respectivo e fiscalizar a sua execução, em especial no que respeita aos aspetos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos do ensaio clínico;

e) Pronunciar-se sobre a suspensão ou revogação da autorização para a realização de ensaios clínicos na instituição ou serviço de saúde respectivo;

f) Reconhecer a qualificação científica adequada para a realização de ensaios clínicos, relativamente aos médicos da instituição ou serviço de saúde respectivo;

g) Promover a divulgação dos princípios gerais da bioética pelos meios julgados adequados, designadamente através de estudos, pareceres ou outros documentos, no âmbito dos profissionais de saúde da instituição ou serviço de saúde respectivo.

2 - No exercício das suas competências, as CES deverão ponderar, em particular, o estabelecido na lei, nos códigos deontológicos e nas declarações e diretrizes internacionais existentes sobre as matérias a apreciar. (...) ”

**Anexo XVII:** Anexo do Despacho nº 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003 que regulamenta as comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo.

“(…) Regulamento das comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde referidos na alínea a) do nº 1 do artigo 2.º do regime jurídico da gestão hospitalar, aprovado pela Lei nº 27/2002, de 8 de Novembro.

O presente regulamento visa enquadrar as competências, composição e modo de funcionamento das comissões de farmácia e de terapêutica.

1 - A comissão de farmácia e terapêutica tem a seguinte composição:

1.1 - A comissão de farmácia e terapêutica é constituída no máximo por seis membros, sendo metade médicos e metade farmacêuticos.

1.2 - A comissão de farmácia e terapêutica é presidida pelo diretor clínico do hospital ou por um dos seus adjuntos, sendo os restantes médicos nomeados pelo diretor clínico do hospital e os farmacêuticos pelo diretor dos serviços farmacêuticos, de entre os médicos e farmacêuticos do quadro do hospital.

2 - Compete à comissão de farmácia e terapêutica:

2.1 - Atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos;

2.2 - Elaborar as adendas privativas de aditamento ou exclusão ao Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos;

2.3 - Emitir pareceres e relatórios, acerca de todos os medicamentos a incluir ou a excluir no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, que serão enviados trimestralmente ao INFARMED;

2.4 - Velar pelo cumprimento do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e suas adendas;

2.5 - Pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita aos doentes, quando solicitado pelo seu presidente e sem quebra das normas deontológicas;

2.6 - Apreciar com cada serviço hospitalar os custos da terapêutica que periodicamente lhe são submetidas, após emissão de parecer obrigatório pelo diretor dos serviços farmacêuticos do hospital;

2.7 - Elaborar, observando parecer de custos, a emitir pelo diretor dos serviços farmacêuticos, a lista de medicamentos de urgência que devem existir nos serviços de ação médica;

2.8 - Propor o que tiver por conveniente dentro das matérias da sua competência.

3 - A comissão de farmácia e terapêutica reúne obrigatoriamente de três em três meses, sem prejuízo de poder reunir sempre que o presidente a convoque.

3.1 - As reuniões trimestrais da comissão de farmácia e terapêutica abordarão a recolha de informação sobre a prescrição e utilização dos medicamentos no ambiente hospitalar, tendo em vista a eficácia do tratamento do doente e o objetivo de poupança e racionalidade na gestão de stocks.”

**Anexo XVIII:** Documentos contabilísticos a considerar na gestão da farmácia comunitária.

<b>Guia de Remessa</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Documento que, obrigatoriamente, acompanha a mercadoria desde o fornecedor até à farmácia e permite conferir a encomenda.</li></ul>
<b>Fatura</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Documento que caracteriza a encomenda, quanto à qualidade, quantidade, preço e taxas de IVA, devendo ser conferida, após a sua chegada à farmácia, com a guia de remessa.</li></ul>
<b>Recibo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Documento que comprova um pagamento efetuado pela farmácia. Ao proceder ao pagamento, a farmácia faz a respetiva nota de lançamento, arquivando o seu duplicado.</li></ul>
<b>Nota de crédito</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Documento enviado pelo fornecedor aquando da receção da nota de devolução.</li></ul>
<b>Nota de devolução</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Documento emitido aquando do processamento de uma devolução.</li><li>- Deve conter a identificação da farmácia, o número da nota de devolução, a identificação do fornecedor, a enumeração dos produtos constantes, referindo a quantidade, os preços de venda e de custo, a taxa de IVA e o motivo de devolução.</li></ul>
<b>Inventário</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Consiste na quantificação de todas as imobilizações corpóreas da farmácia. No final de cada ano civil procede-se, informaticamente, à listagem do inventário por taxas de IVA. O inventário discrimina todos os produtos existentes na farmácia, de acordo com a taxa de IVA. O inventário é remetido aos serviços de contabilidade.</li></ul>
<b>Balanço</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Constitui um inventário valorizado de todos os bens (equipamentos, existências) e direitos (dívidas dos utentes, créditos do SNS e de subsistemas de saúde) da farmácia, assim como de todas as suas obrigações (dívidas da empresa a terceiros).</li><li>- Através do balanço pode apurar-se a situação financeira da farmácia, servindo de suporte documental ao património da empresa.</li><li>- O balanço deve ser feito no final de cada ano civil.</li></ul>
<b>Balancete</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- É um complemento ao balanço realizado todos os meses pelo contabilista.</li><li>- O balancete permite que o farmacêutico vá avaliando a situação económica da farmácia.</li></ul>