



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**A Reação de Biginelli na preparação de potenciais
fármacos esteroides quimioterápicos**
**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Diana Marinho Lopes

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre

Covilhã, junho de 2013

*“I wanna leave my footprints on the sands of time
Know there was something that, meant something that I left behind
When I leave this world, I'll leave no regrets
I just want them to know
That I gave my all, did my best
Brought someone some happiness
Left this world a little better just because
I lived, I loved
I was here”*

I Was Here -Beyoncé

Dedicatória

Poderia dedicar esta vitória a todas as pessoas que estão presentes na minha vida e mesmo àqueles que passaram por ela, afinal cada uma delas deixou um pedaço de si e contribuiu para eu ser a pessoa que sou hoje.

Mas dedico verdadeiramente ao meu Pai e à minha Mãe por me terem dado a grande oportunidade de me formar em Ciências Farmacêuticas, por se terem esforçado sempre tanto por me darem o melhor que podiam, por todo o carinho e por me terem apoiado incondicionalmente sem pedirem nunca nada em troca.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço ao Prof. Doutor Samuel Silvestre, sem o qual o desenvolvimento deste trabalho teria sido possível, por todo o carinho e dedicação prestados, pelos conhecimentos valiosos transmitidos e por todas as horas passadas em laboratório.

Aos meus colegas de laboratório, Filipa e Miguel, por me auxiliarem sempre que foi necessário, pelos desabafos, experiências e confidências partilhadas.

A todos os elementos, sem exceção, da Farmácia Modelar, aos quais estarei eternamente grata, por todos os conhecimentos que me transmitiram, pela enorme paciência e disponibilidade demonstradas, pelo carinho com que sempre me trataram e por todos os risos e sorrisos partilhados.

Aos amigos e colegas de curso encontrados nesta cidade sem os quais seria impensável ter conseguido chegar até aqui, que me deram a mão quando eu mais precisei e que nunca deixaram o meu sorriso desvanecer. Em especial àqueles a quem hoje considero a minha família da Covilhã, os quais levarei comigo para a vida.

Aos meus amigos mais antigos que me acompanham desde o Secundário, à Sofia, à Raquel e em especial ao Tiago pela amizade e companheirismo de tantos anos, e por ter sido a minha família mais próxima durante estes 5 anos, por me ter acompanhado sempre nos meus melhores e piores momentos sem nunca desistir de mim.

Ao meu irmãozinho que mesmo não se apercebendo me deu sempre força para continuar nas horas mais difíceis e por me dar sempre aquele abraço em cada regresso a casa.

A toda a minha família que mesmo estando longe sempre foi incansável no apoio prestado e no carinho demonstrado.

Resumo

Este estágio curricular profissionalizante de conclusão do Ciclo de estudos Integrado em Ciências Farmacêuticas dividiu-se em duas vertentes: Farmácia Comunitária e Investigação laboratorial. O presente documento contempla estas duas vertentes, sendo o primeiro capítulo referente à Investigação e o segundo à Farmácia Comunitária.

O primeiro capítulo contempla o projeto de investigação intitulado de “ A reação de Biginelli na preparação de potenciais fármacos esteroides quimioterápicos”. Os esteroides pentacíclicos são um grupo de compostos químicos ao qual tem sido dada especial atenção por poderem ter várias atividades biológicas no organismo humano, e, portanto, têm o potencial para serem aplicados ao desenvolvimento de potenciais novos fármacos para o tratamento de diferentes patologias, entre elas as doenças oncológicas. Por outro lado, a classe das dihidropirimidinonas (DHPMs) têm demonstrado possuir atividades farmacoterapêuticas importantes e por isso o interesse nas potencialidades desta classe tem vindo a crescer. A reação de Biginelli, uma reação multicomponente, permite sintetizar anéis DHPMs ligados aos mais variados núcleos químicos. Assim o objetivo deste trabalho foi aplicar da reação de Biginelli na síntese de esteroides pentacíclicos, explorando catalisadores reacionais que permitam obter maiores rendimentos e menores tempos de reação. Os resultados obtidos indicam que a reação de Biginelli pode ser um processo eficiente para a síntese de esteroides pentacíclicos, tendo sido estudadas diferentes condições reacionais, entre elas o uso de radiação micro-ondas e de catalisadores de bismuto. No entanto, em vários casos, obteve-se o produto da hidrólise do grupo éster do substrato em vez dos heterociclos pretendidos. Os compostos isolados foram caracterizados estruturalmente através de espectros de infravermelhos (IV), ressonância magnética nuclear (RMN) unidimensional, ^1H , ^{13}C e ^{13}C -DEPT e, ainda, RMN bidimensional, HSQC, HMBC e NOESY.

No Capítulo 2 encontram-se descritos os conhecimentos adquiridos e as tarefas desenvolvidas na Farmácia Comunitária, tendo sempre como base a legislação em vigor e a aplicação das Boas Práticas. Este estágio permitiu, assim, conhecer em pormenor a atividade farmacêutica e a importância que esta profissão possui em termos de saúde pública.

Palavras-chave

Terapêutica oncológica, Esteroides Pentacíclicos, Dihidropirimidinonas, Reação de Biginelli, Caracterização estrutural, Farmácia Comunitária

Abstract

This professional traineeship for the completion of the Integrated Master Degree Studies in Pharmaceutical Sciences was divided into two parts: Community Pharmacy and Research Laboratory. This document covers these two strands, the first chapter on Research and the second on Community Pharmacy.

The first chapter covers the research project entitled "The Biginelli reaction in the preparation of potential chemotherapeutic steroidal drugs." Pentacyclic steroids are a group of chemical compounds to which particular attention has been paid since these compounds can exhibit multiple biological activities in the human body, and therefore have the potential to be applied to the development of new potential drugs for the treatment of different pathologies, including oncological diseases. Moreover, the class of dihydropyrimidinones (DHPMs) has been shown to have significant pharmacotherapeutic activities and therefore the interest of the possibilities brought from this class has been growing. The Biginelli reaction, a multicomponent reaction, allows the synthesis of DHPM rings linked to a variety of chemical cores. Thus the aim of this work was to apply the Biginelli reaction in the synthesis of pentacyclic steroids, exploring reactive catalysts that could achieve higher yields and shorter reaction times. The results observed indicated that the Biginelli reaction can be an efficient process for the synthesis of pentacyclic steroids, and different reaction conditions have been studied, including the use of microwave radiation and bismuth catalysts. However, in several cases, the product of the hydrolysis of the substrate have been obtained instead of the intended heterocycles The isolated compounds were structurally characterized by infrared spectra (IR), nuclear magnetic resonance (NMR) analysis, ^1H , ^{13}C and DEPT ^{13}C and further, two-dimensional NMR, HSQC, HMBC and NOESY.

The second chapter reports the knowledge acquired and the tasks undertaken in Community Pharmacy, having as basis the legislation and implementation of Pharmaceutical Good Practices. This internship allowed me to know in detail the pharmaceutical activity and the importance of this profession has on public health.

Keywords

Cancer therapy, Pentacyclic steroids, Dihydropyrimidinones, Biginelli Reaction, Structural Characterization, Community Pharmacy.

Índice

Capítulo 1- Investigação	1
A Reação de Biginelli na preparação de potenciais fármacos esteroides quimioterápicos	1
1.1. Introdução	1
1.1.1. Generalidades sobre esteroides	1
1.1.2. Importância fisiológica dos esteróides	2
1.1.3. Utilidade terapêutica dos esteroides	3
1.1.4. Obtenção de esteroides pentacíclicos - Reação de Biginelli	6
1.2. Objetivos	8
1.3. Parte experimental	8
1.3.1. Observações gerais	8
1.3.2. Procedimentos experimentais realizados	9
-OH	15
1.4. Resultados e Discussão	16
1.4.1. Estudo do processo reacional e sua aplicação	16
1.4.2. Elucidação estrutural	18
1.4.3. Proposta mecanística	29
1.5. Conclusões	30
1.6. Bibliografia	31
Capítulo 2- Farmácia Comunitária	35
2.1. Introdução	35
2.2. Organização da farmácia	35
2.2.1. Localização da farmácia	35
2.2.2. Instalações	36
2.2.3. Recursos Humanos	37
2.2.4. Equipamentos Gerais e Específicos da Farmácia	39
2.2.5. Aplicação informática	39
2.3. Informação e Documentação Científica	40
2.4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde	41
2.4.1. Definição de conceitos	41

2.4.2. Gamas De Produtos De Saúde Disponíveis Na Farmácia	42
2.5. Aprovisionamento e Armazenamento	43
2.5.1. Aprovisionamento	43
2.5.2. Armazenamento	47
2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	49
2.6.1. Princípios Éticos	49
2.6.2. Comunicação com o utente.....	49
2.6.3. Farmacovigilância	50
2.6.4. VALORMED	51
2.7. Dispensa de Medicamentos.....	51
2.7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica mediante prescrição médica	51
2.7.2. Dispensa de MNSRM em Automedicação.....	57
2.8. Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos De Saúde	58
2.8.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....	58
2.8.2. Produtos Dietéticos para alimentação especial.....	59
2.8.3. Produtos Dietéticos Infantis	60
2.8.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos)	60
2.8.5. Medicamentos de Uso Veterinário	60
2.8.6. Dispositivos Médicos	61
2.9. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia	61
2.9.1. Determinação de Parâmetros Antropométricos.....	62
2.9.2. Medição da Pressão Arterial	63
2.9.3. Medição da Glicémia Capilar	63
2.9.4. Medição de Colesterol Total e Triglicéridos	64
2.9.5. Determinação de valores de Ácido Úrico.....	65
2.10. Preparação de Medicamentos	65
2.11. Contabilidade e Gestão.....	68
2.11.1. Documentos Contabilísticos	69
2.12. Conclusão	71
2.13. Bibliografia	71

ANEXO I	74
ANEXO II	75
ANEXO III	77
ANEXO IV	78
ANEXO V	80
Anexo VI	83

Lista de Figuras

Figura 1- Numeração do núcleo esteroide [1].	1
Figura 2- Núcleo base do colestano a exemplificar a numeração do núcleo esteroide substituído [1].	2
Figura 3- Estrutura conformacional de 5 α -esteróides [3].	2
Figura 4- Estrutura conformacional de 5 β -esteróides [3].	2
Figura 5- Biossíntese das hormonas esteroideas principais a partir do colesterol [4].	3
Figura 6- Esquema geral da reação de Biginelli[30].	7
Figura 7- Equação de Arrhenius.	12
Figura 8- Elucidação do possível mecanismo reacional com catalisadores derivados de bismuto[45].	18
Figura 9- Espectro IV do substrato propionato de testosterona.	19
Figura 10- Espectro IV do produto 1.	19
Figura 11- Espectro IV do produto obtido das condições reacionais 3.	20
Figura 12- Comparação dos espectros RMN de próton do substrato (em cima) e do produto das condições reacionais de 3 a 14 (em baixo).	21
Figura 13- Espectro RMN de próton do composto 1.	22
Figura 14- Espectro COSY ^1H -RMN do produto 1.	23
Figura 15- Espectro ^{13}C -RMN do composto 1.	23
Figura 16- Espectro ^{13}C -DEPT 135 do composto 1.	24
Figura 17- Espectro RMN HSQC ^{13}C - ^1H do composto 1.	25
Figura 18- Espectro HMBC ^1H - ^{13}C para o produto 1.	26
Figura 19 - Espectro NOESY do composto 1.	29
Figura 20- Mecanismos propostos para a Reação de Biginelli [30]	30

Lista de Tabelas

Tabela 1- Exemplos de fármacos usados na terapia hormonal atual no tratamento do cancro da mama.	5
Tabela 2- Principais resultados obtidos com as experiências realizadas	15
Tabela 3- Principais correlações retiradas do espectro HSQC ^{13}C - ^1H do produto 1.....	26
Tabela 4- Principais correlações retiradas do espectro HMBC ^1H - ^{13}C para o produto 1.	27
Tabela 5- Desvios químicos propostos para os sinais de ^{13}C - e ^1H -RMN do composto 1.....	28
Tabela 6- Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de co morbilidades (20).	62
Tabela 7- Valores de referência de pressão arterial (22).....	63
Tabela 8- Valores de referência para colesterol total e triglicéridos (24).	65
Tabela 9- Ensaios não destrutivos a efetuar na preparação de manipulados (26).	67

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
ATR	Do Inglês “ <i>Attenuated total reflectance</i> ”
CCF	Centro de Conferência de Faturas
DCI	Denominação Comum Internacional
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DHPM	Dihidropirimidinona
DL	Decreto-Lei
DT	Diretor Técnico
FM	Farmácia Modelar
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IV	Infravermelho
IVA	Imposto de Valor Acrescentado
MDB	Receita de produtos para o autocontrolo da diabetes <i>mellitus</i>
MEP	Medicamento estupefaciente
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NOESY	<i>Nuclear Overhauser effect spectroscopy</i>
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PIC	Preço impresso na caixa
PMA	Preço máximo autorizado
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCM	Resumo das características do Medicamento
Rf	Do inglês “ <i>Retention factor</i> ”
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TDT	Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica
TLC	Cromatografia em camada fina
UV	Ultravioleta
V/V	Volume/volume

Capítulo 1- Investigação

A Reação de Biginelli na preparação de potenciais fármacos esteroides quimioterápicos

1.1. Introdução

1.1.1. Generalidades sobre esteroides

Os esteroides incluem-se numa vasta família de compostos químicos com elevada importância química, fisiológica e farmacológica, tendo, por isso, vindo a ser extensamente estudados no que respeita à sua possível utilização no tratamento de diversas patologias, nomeadamente nas patologias neoplásicas.

Os esteroides consistem estruturalmente em quatro anéis fundidos (A, B, C e D) e, a este núcleo, dá-se o nome de ciclopentanoperhidrofenantreno - anel D ciclopentano e o conjunto dos anéis A, B e C fenantreno. Este núcleo é uma característica comum a todos os compostos pertencentes a esta classe [1].

De acordo com as recomendações IUPAC, para a correta numeração do núcleo esteroide, a contagem deve iniciar-se no anel A e continuar conforme indicado na figura 1. [2]

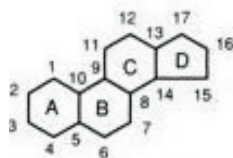


Figura 1- Numeração do núcleo esteroide [1].

Estes compostos normalmente apresentam um grupo metilo no carbono 10 e outro no carbono 13, podendo ainda estar presente uma cadeia lateral alquila ligada ao carbono 17. Nesse caso, aquando da existência de substituintes no núcleo esteroide, a sua numeração é como indicado para o exemplo do colestano apresentado na figura abaixo [2].

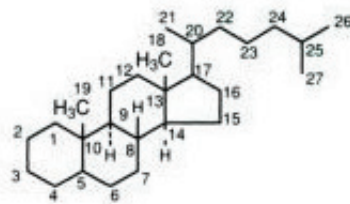


Figura 2- Núcleo base do colestano a exemplificar a numeração do núcleo esteroide substituído [1].

Relativamente à conformação espacial dos esteroides, os quatro anéis encontram-se em conformação de cadeira nos compostos esteroides que ocorrem naturalmente. Os anéis B, C e D são quase sempre *trans* em relação uns aos outros, enquanto os anéis A e B podem ser *trans* (figura 3) ou *cis* (figura 4).

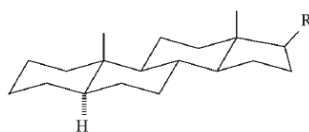


Figura 3- Estrutura conformacional de 5 α -esteroides [3].

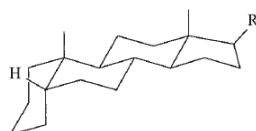


Figura 4- Estrutura conformacional de 5 β -esteroides [3].

Em relação à estereoquímica dos substituintes, define-se que os que estão na mesma face em que se encontram os metilos angulares em C10 e C13 têm estereoquímica *beta*, e os que estão para a outra face são *alfa* [3].

As ligações β são representadas por linha sólida enquanto que as α se encontram como linhas tracejadas [1].

1.1.2. Importância fisiológica dos esteroides

No organismo humano, os esteroides desempenham principalmente o papel de mensageiros hormonais e podem ser classificados como tendo efeitos no metabolismo e na função imunitária, os que têm atividade de retenção salina e aqueles que possuem atividade ao nível sexual, dividindo-se assim em glucocorticóides, mineralocorticóides e hormonas sexuais (estrogénios, progestagénios e androgénios), respetivamente. O seu precursor biológico, o colesterol, é igualmente um esteroide com a função extra de ser parte integrante de componentes estruturais celulares e fonte de esteroides como os ácidos biliares [3,4].

A biossíntese dos esteroides é bastante complexa, como seria de esperar, visto todas as classes de esteroides serem derivadas de um precursor biológico único, o colesterol. A regulação desta biossíntese é conseguida por uma complexa rede de hormonas peptídicas e de

complexos enzimáticos variados, envolvendo igualmente órgãos como o hipotálamo, a hipófise anterior, os testículos, os ovários e as glândulas suprarrenais [3].

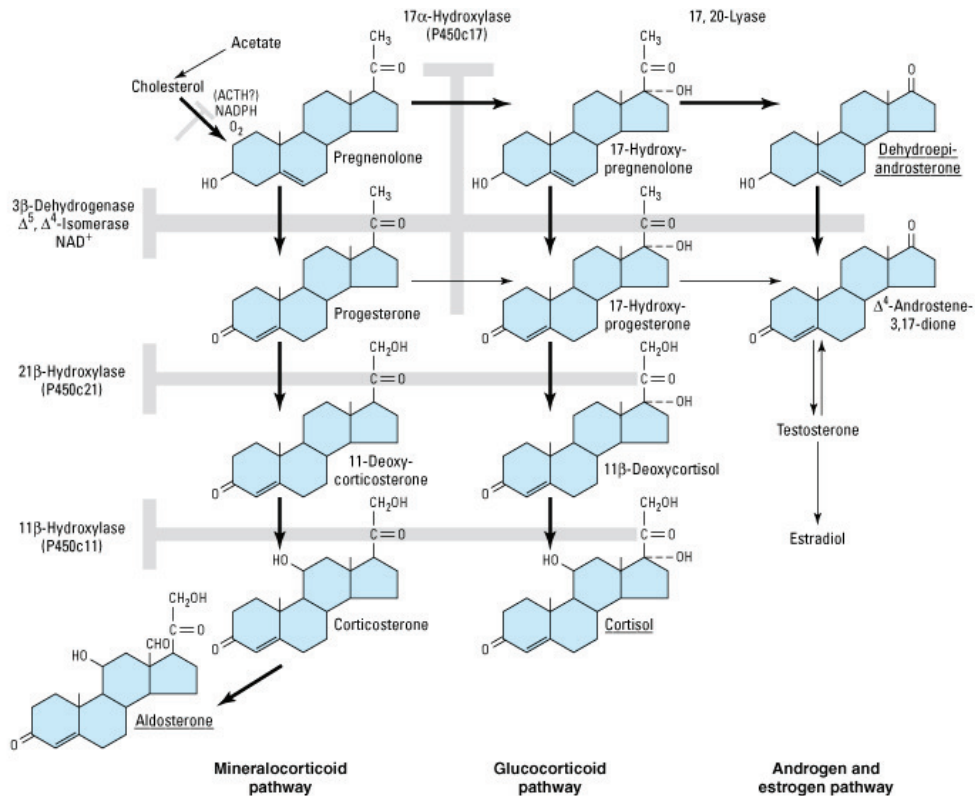


Figura 5- Biossíntese das hormonas esteroides principais a partir do colesterol [4].

1.1.3. Utilidade terapêutica dos esteroides

Ao longo dos anos, tem sido dada uma considerável atenção aos esteroides, nomeadamente por estes serem uma classe fundamental de moléculas biológicas sinalizadoras [5]. Atualmente já se conhece a sua utilização terapêutica em variadas patologias nomeadamente o uso na terapia de substituição hormonal, uso como glicosídeos cardiotónicos, alguns diuréticos e corticosteroides anti-inflamatórios [6]. Como os esteroides podem regular uma grande variedade de processos biológicos e, portanto, têm o potencial para serem aplicados como fármacos para um vasto número de doenças, incluindo patologias cardiovasculares, autoimunes, tumores cerebrais e cancro, nomeadamente da mama e da próstata [7].

1.1.3.1. Tumores Hormono-dependentes

A definição de tumor hormono-dependente surgiu quando se descobriu que as hormonas esteroides eram de uma importância extrema na manutenção e sobrevivência das células cancerígenas da próstata e mama, e que, na ausência destas mesmas hormonas, as células cancerígenas regrediam e até mesmo podia ocorrer morte celular [8].

A carcinogénese é um processo complexo com múltiplos passos, podendo ser induzida pelos mais variados agentes, o que acaba por levar ao desenvolvimento de cancro. Dentro dos fatores que propiciam o desenvolvimento de cancros da mama, por exemplo, sabe-se que os fatores endócrinos desempenham um papel importante [9-11].

Neste contexto, os estrogénios exercem um papel importante na carcinogénese, passando pela indução de uma elevada proliferação ao nível celular. Mais concretamente, apesar de, em certas situações, o estrogénio plasmático se encontrar reduzido, localmente, o nível de estrogénio é mantido. Assim, este desequilíbrio hormonal pode levar a uma proliferação excessiva de células sensíveis a estrogénios, o que eleva a probabilidade de ocorrência de erros de replicação aumentando-se, igualmente, o risco de desenvolvimento de patologias cancerígenas hormono-dependentes nomeadamente cancro da mama, uterino, do ovário, próstata e endometrial.

As enzimas metabolizadoras e os recetores esteroides desempenham, assim, um papel importantíssimo no desenvolvimento de tumores hormono-dependentes [12].

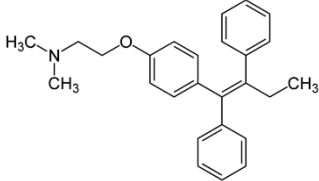
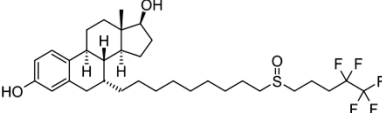
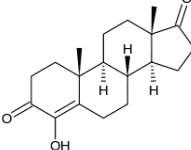
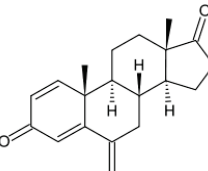
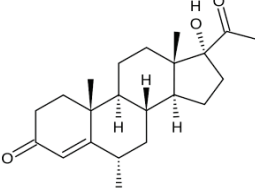
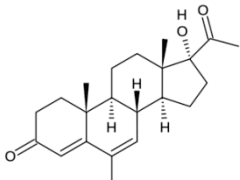
Atendendo a estes aspetos, existem, portanto, várias abordagens para reduzir a resposta hormonal das células cancerígenas.

1.1.3.2. Esteroides como agentes anticancerígenos

A produção de esteroides a partir do seu precursor colesterol requer a presença e envolvimento de uma maquinaria enzimática complexa, e caso esta não funcione devidamente, a síntese dos esteroides biologicamente ativos poderá não ser conseguida [9]. É este o pressuposto em que se baseia a terapia hormonal utilizada no tratamento de tumores-hormono-dependentes.

De facto, os esteroides podem ser utilizados como agentes anti proliferativos, quer por inibirem uma enzima e assim reduzir a biossíntese da hormona endógena, ou por atuarem como ligandos com maior afinidade para o recetor em relação à hormona endógena, bloqueando a ação desta hormona (Exemplo de compostos usados atualmente no tratamento de cancro da mama na Tabela 1). Dentro do grupo de esteroides inibidores enzimáticos podemos incluir os inibidores da esteroide sulfatase, enzima que é responsável pela conversão da forma inativa sulfatada do estrogénio à sua forma ativa, e cuja sobre expressão nos tecidos origina uma alta resposta estrogénica. A aromatase é uma enzima que se encontra igualmente sobre expressa em tecidos mamários cancerígenos, sendo que os agentes inibidores da aromatase vão diminuir a biossíntese de estrogénios e, assim, a proliferação de células cancerígenas. Outra das enzimas envolvidas no progresso carcinogénico na biossíntese de esteroides bioativos é a enzima 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase, que está envolvida na síntese de esteroides ativos e a sua inibição constitui uma abordagem interessante para o tratamento de cancros estrogénio- e androgénio-dependentes. Os agentes antiestrogénicos que se inserem no grupo de inibidores competitivos vão exercer a sua ação ao nível do bloqueio dos recetores, permitindo a inibição da ação estrogénica a este nível [9,10].

Tabela 1- Exemplos de fármacos usados na terapia hormonal atual no tratamento do cancro da mama.

<i>Classe terapêutica</i>	<i>Nome do composto ativo</i>	<i>Estrutura química</i>
Anti-estrogénios	Tamoxifeno	
	Fulvestrant	
Inibidores da Aromatase	Formestano	
	Exemestano	
Agentes progestagénios	Medroxiprogesterona	
	Megestrol	

Outra atividade associada aos esteroides no campo do tratamento anticancerígeno é a sua atividade citotóxica, como descrito nos mais variados estudos, verificando-se diferentes modos de ação através de alvos não hormonais como por exemplo por ação exercida a nível da tubulina e da topoisomerase [5,13-18].

A diversidade alargada de ações biológicas associadas aos esteroides tem sido relacionada com a presença de diferentes grupos funcionais ligados ao seu núcleo tetracíclico rígido característico, permitindo assim que estes compostos possam interagir com diferentes alvos biológicos [7].

Os compostos esteroides têm como vantagens terapêuticas o facto de terem baixa toxicidade relativa, serem menos vulneráveis a fenómenos de multirresistência a fármacos e serem altamente biodisponíveis por serem capazes de facilmente penetrar a parede celular, o que

se verifica ser verdade também para esteroides modificados contendo sistemas heterocíclicos no seu esqueleto [5,19].

Estas propriedades dos compostos esteroides heterocíclicos tornam-se ainda mais interessantes na perspectiva do tratamento de carcinomas, pois sabe-se que a maioria dos fármacos anticancerígenos hoje utilizados na clínica, por serem fracamente seletivos, têm o seu uso limitado pela toxicidade para as células normais do organismo, provocando frequentemente depressão medular, alopecia, nefrotoxicidade, etc. Além disso, assiste-se, cada vez mais, ao desenvolvimento de resistência aos fármacos anticancerígenos [14,20].

Assim, um objetivo importante e atual na terapia anticancerígena é desenvolver agentes anticancerígenos híbridos que amplifiquem a inibição seletiva para as células tumorais enquanto se diminui simultaneamente a toxicidade para as células normais. Uma abordagem para atingir este objetivo é fundir diferentes compostos heterocíclicos com o núcleo esteroide. Deste modo, estes compostos podem conseguir um efeito duplo nas células cancerígenas, podendo, desta forma, os esteroides ser utilizados em tumores hormono-dependentes, não só como agentes ativos mas também como transportadores de potentes agentes citotóxicos [14].

Neste sentido, em estudos com moléculas esteroides em que ocorriam modificações envolvendo os anéis A e D por introdução de heterociclos de azoto e/ou oxigénio, foi observado um incremento das atividades biológicas destas moléculas nomeadamente antiproliferativas. Como resultado, um extenso número de diferentes sistemas heterocíclicos foram introduzidos no núcleo esteroide por exemplo pirazoles, pirazolinas, isoxazoles, tiazoles, tiadiazoles, piridinas, pirimidinas, imidazoles, etc. [21-23].

Assim, tendo em conta a sua potencial importância do ponto de vista farmacológico, o desenvolvimento de esteroides pentacíclicos e formas de os sintetizar continua a ser uma área interessante e atual [23]

Dentro dos compostos heterocíclicos, sabe-se que as dihidropirimidinonas são uma classe importante, visto que estas estruturas e os seus derivados possuem diversas propriedades farmacoterapêuticas relevantes nomeadamente atividades anti-inflamatórias, anti hipertensoras, antibacterianas, antivirais, propriedades “*radical scavenging*” bem como atividades anticancerígenas [24-27].

1.1.4. Obtenção de esteroides pentacíclicos - Reação de Biginelli

Devido às propriedades farmacológicas interessantes associadas às dihidropirimidinonas, ressurgiu o interesse na reação de Biginelli, a qual permite a síntese destas entidades [28].

Esta reação é uma reação multicomponente (Figura 6) que, geralmente, envolve a condensação de um aldeído, um *beta*-cetoéster e ureia originando como produto 3,4-dihidropirimidin-2(1H)-onas (DHPM). Classicamente, esta reação é realizada em *one pot*, aquecendo-se a mistura dos três componentes, dissolvidos em etanol, com uma quantidade catalítica de ácido clorídrico, sob refluxo [29].

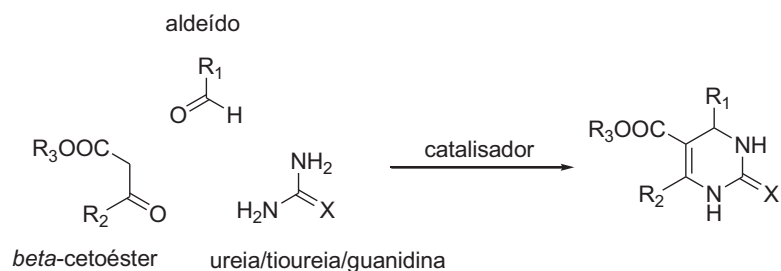


Figura 6- Esquema geral da reação de Biginelli[30].

Presentemente, o interesse em reações multicomponente, nomeadamente na síntese de heterociclos *drug-like*, está a aumentar devido às vantagens inerentes que estas proporcionam associadas à sua diversidade, eficiência, simplicidade e fácil acesso a moléculas orgânicas altamente funcionalizadas, o que se torna relevante quando se pretende a descoberta de novos fármacos [31].

Nos últimos anos, foram reportados vários procedimentos para a síntese de DHPMs via modificações da reação de Biginelli original, incluindo o uso de radiação micro-ondas para acelerar as reações e a utilização de ácidos de Lewis e de ácidos próticos e outros promotores reacionais. Exemplos destes promotores incluem HCl concentrado, H₂SO₄, nitrato de cério e amónio (CAN), Mn(OAc)₃, NH₄Cl, SiO₂/NaHSO₄, BF₃.OEt₂, argila KSF, InCl₃, LaCl₃, triflatos de lantanídeos, tetrafluoroborato de 1-*n*-butilo-3-metilimidazólio (BMImBF₄), BiCl₃, LiClO₄, InBr₃, FeCl₃, ZrCl₄, Cu(OTf)₂, Bi(OTf)₃, LiBr, CdCl₂ e ainda resinas permutadoras de iões, todos estes tendo-se mostrado efetivos [29,30].

Contudo, alguns destes métodos requerem a utilização de agentes tóxicos, reagentes caros, quantidades estequiométricas de “catalisadores”, condições fortemente ácidas, tempos de reação muito longos, e levam a rendimentos insatisfatórios e incompatibilidades com outros grupos funcionais [32].

Por este motivo, o desenvolvimento de um protocolo mais suave, rápido, amigo do ambiente e que permita obter maiores rendimentos continua a ser de enorme importância, já que poderia permitir alargar o âmbito da aplicação da reação de Biginelli.

Neste contexto, os derivados de bismuto consideram-se particularmente interessantes por serem considerados seguros, não-tóxicos e não carcinogénicos, fáceis de manusear e estão facilmente disponíveis, podendo ser considerados como reagentes *green* [33]. A sua utilização como catalisador reacional em reações Biginelli-*like* encontra-se descrita podendo obter-se rendimentos elevados (80-96%) com tempos de reação curtos (1,5-4h) [34,35].

Outra aproximação já descrita no âmbito da química “verde” é a utilização de radiação micro-ondas como fonte de calor para a reação de Biginelli. Este tipo de condições permite que as reações sejam mais rápidas que as convencionais, obtendo-se rendimentos igualmente elevados, havendo ainda certas situações reacionais em que não é necessário usar solventes orgânicos para que a reação ocorra, o que é, por si só, uma grande e importante vantagem em termos industriais e ambientais [36-39].

1.2. Objetivos

O objetivo geral deste trabalho consiste em, através da exploração das potencialidades da reação de Biginelli, obter derivados esteroides pentacíclicos que, possivelmente, possuam propriedades quimioterápicas, podendo desta forma ser potenciais candidatos a fármacos antineoplásicos. Para atingir este objetivo geral, pretende-se:

- i. sintetizar derivados esteroides com um heterociclo ligado ao anel A, obtidos por aplicação da reação de Biginelli, aproveitando a versatilidade desta reação, já que nos permite utilizar diferentes reagentes, catalisadores e solventes, havendo a possibilidade de se obter um vasto leque de produtos com as mais variadas estruturas;
- ii. tendo por base a reação clássica de Biginelli e as várias alterações que têm sido feitas às condições reacionais originais descritas em vários estudos, extrapolar algumas destas condições utilizando esteroides como substratos da reação. Concretamente, pretende-se estudar a aplicação de sais de bismuto como possíveis catalisadores da reação de Biginelli, visto a sua aplicabilidade estar descrita em substratos não esteroides e de micro-ondas;
- iii. purificar adequadamente cada produto obtido, designadamente por cromatografia em coluna e caracterizar estruturalmente os mesmos por técnicas espectroscópicas (infravermelhos e ressonância magnética nuclear de protão e de carbono-13);

1.3. Parte experimental

1.3.1. Observações gerais

Materiais:

Todos os materiais utilizados nas sínteses foram adquiridos comercialmente e utilizados nas condições em que foram adquiridos.

O propionato de testosterona, o substrato principal deste trabalho foi adquirido à Roig Farma, a testosterona à Acros, e o ftaldialdeído, a tioureia, o benzaldeído, o triflato de bismuto e ainda o bicarbonato de sódio à Sigma Aldrich. Relativamente aos restantes reagentes utilizados nas reações desenvolvidas, o etanol foi adquirido à Carlo Erba, a ureia à VWR e o HCl à Panreac. No que diz respeito aos solventes orgânicos utilizados, o éter de petróleo foi adquirido à Panreac, enquanto o diclorometano foi adquirido à Fisher Chemical e o acetato de etilo à Merck. Por fim, o sulfato de sódio anidro adquiriu-se à Fluka.

As reações foram realizadas em placas de aquecimento e agitação magnética da marca Heidolph. A evolução das reações foi acompanhada pela realização de cromatografia em camada fina (TLC) utilizando-se para esse efeito placas Kieselgel 60 F254, da Merck, acompanhadas pela observação sob luz ultravioleta (254 nm), a qual permite a visualização de substâncias que possuam absorção UV, auxiliando na sua identificação. Seguidamente procedeu-se à revelação com a mistura composta por 5% de ácido sulfúrico concentrado e 95% de etanol absoluto, que, após aquecimento em placa a 120°C, torna visíveis as manchas de

possíveis produtos existentes no meio reacional. Com a revelação, torna-se possível o cálculo dos fatores de retenção (Rf), que auxiliam na identificação dos produtos.

Os eluentes utilizados nas diferentes TLC foram variando conforme a reação em causa, e está indicado no procedimento experimental segundo a proporção V/V dos reagentes.

A purificação dos produtos reacionais obtidos foi conseguida através da realização de cromatografia em coluna. A fase estacionária utilizada foi sempre sílica gel 0,063-0,200mm enquanto a fase móvel variou, sendo indicada no procedimento experimental.

Instrumentos e equipamentos utilizados:

Para concentrar/secar as misturas reacionais ou os produtos obtidos recorreu-se ao evaporador rotativo da marca Buchi. As reações em micro-ondas foram efetuadas num aparelho Milestone ATC-FO 300 MULTISynth em modo *single mold*.

Para proceder à caracterização e identificação dos produtos reacionais obtidas foram realizados ensaios de espectroscopia IV e ressonância magnética nuclear de protão e de carbono-13.

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

1.3.2. Procedimentos experimentais realizados

Reação de Biginelli com propionato de testosterona, ureia e ftaldialdeído e HCl como catalisador (condições reacionais 1):

De forma a obter os derivados esteroides pentacíclicos funcionalizados anteriormente referidos, explorando as funcionalidades da reação de Biginelli, a estratégia de síntese seguida teve por base a reação de Biginelli em esteroides descrita por Figueroa-Valverde *et al.* [40,41]

Num balão de fundo redondo adicionou-se 141,25 mg de propionato de testosterona (0.41 mmol), 217,29 mg de ftaldialdeído (1.62 mmol) e 97,30 mg de ureia (1.62 mmol). Seguidamente procedeu-se à dissolução destes reagentes em 10 ml de etanol puro e iniciou-se a agitação magnética à temperatura ambiente. Após 10 minutos de agitação, adicionou-se 1mL de HCl 37%, iniciando-se, deste modo, a reação.

A evolução da reação analisada por TLC (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) revela que após 72h se verifica a existência no meio reacional de um produto principal com Rf de 0,27 e a inexistência de substrato.

Após parar a reação, a mistura reacional foi transferida para uma ampola de decantação, diluída em 50 ml de diclorometano e de seguida adicionou-se 50 ml de água destilada e agitou-se. Após a separação das fases, extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com 50 ml de diclorometano. Após reunir a fase orgânica, esta foi “lavada” com 20 ml de solução aquosa de Na₂SO₃ 10% e 20 ml de água destilada. Finalmente secou-se a fase orgânica com Na₂SO₄ anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo até à secura e obteve-se um produto acastanhado, que foi submetido a coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1). No final deste passo de separação e purificação, obtiveram-se dois prováveis produtos diferentes, ambos sólidos brancos. Isolaram-se 130,9 mg do produto maioritário (produto/composto 1), sendo, por isso, o rendimento obtido de 69%. Os principais sinais observados nos espetros de IV e de RMN foram os seguintes:

IV (cm⁻¹): 3371, 3328, 2927, 1720, 1671, 1615, 1469, 1057, 1076, 1016, 751

¹H-RMN: δ (ppm) 0,80 (s, 3H, 19H); 1,19 (s, 3H, 19H); 3,65 (1H, 17-H); 4,86 (s, 1H, 4'-H); 5,73 (s, 1H, 4-H).

¹³C-RMN: δ (ppm) 199, 58 (C20), 123, 86 (C4), 81,59 (C17), 48,33 (C4'), 17,41 (C 19), 11,06 (C18).

Reação de Biginelli com propionato de testosterona variando os reagentes, na presença de HCl como catalisador (condições reacionais 3,8, 16 e 10):

Sabendo que a reação de Biginelli ocorre nas condições anteriormente apresentadas e que se forma, de facto, um produto principal, o objetivo seguinte passa por explorar várias variáveis modificáveis da reação original de Biginelli. Portanto, para ter acesso a estruturas variadas de compostos de Biginelli, torna-se relevante estudar a utilização e a reatividade de diferentes aldeídos e ureia/tioureia na obtenção destes compostos.

Para isso, num balão de fundo redondo adicionou-se 86,13 mg de propionato de testosterona (0,25 mmol), 19,03 mg de tioureia (1 mmol) e 25 µl de benzaldeído (1 mmol), aos quais se adicionou 6,1 ml de etanol puro, iniciando-se a agitação magnética observando-se a completa dissolução dos reagentes. Após 10 minutos de agitação adicionou-se 0,61 ml de HCl 37% iniciando-se assim a reação, à temperatura ambiente.

A monitorização da reação foi conseguida por realização de TLC (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) e verificou-se a formação de um produto principal com um Rf de 0,2 e que, após 78 horas de reação, o substrato não estava totalmente consumido. Observa-se ainda na TLC uma mancha adicional atribuível ao benzaldeído que não terá sido todo consumido no decorrer da reação.

Após parar a reação, a mistura reacional foi transferida para uma ampola de decantação, diluída em 40 ml de diclorometano e, de seguida, adicionou-se 40 ml de água destilada e

agitou-se. Após a separação das fases, extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com 40 ml de diclorometano. Após reunir a fase orgânica, esta foi “lavada” com 10 ml de solução aquosa de Na_2SO_3 10% e 10 ml de água destilada. Finalmente, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo até à secura e obteve-se um produto acastanhado, que foi submetido a coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1). No final deste passo de separação e purificação obteve-se um produto final sólido amarelado com a massa de 72,8 mg e, por isso, o rendimento da reação foi de 59% (supondo a formação do heterociclo).

Para se testar a reatividade de todas as combinações possíveis de reagentes disponíveis na reação de Biginelli tendo como substrato o propionato de testosterona, realizaram-se mais duas reações:

I. Num balão de fundo redondo adicionou-se 86,13 mg de propionato de testosterona (0,25 mmol), 19,03 mg de tiourea (1 mmol) e 132,52 mg de ftaldialdeído (1 mmol) submetendo-se às mesmas condições reacionais anteriormente descritas.

II. Num balão de fundo redondo adicionou-se 86,13 mg de propionato de testosterona (0,25 mmol), 59,339 mg de ureia (1 mmol) e 25 μl de benzaldeído (1 mmol) sendo as condições reacionais utilizadas as mesmas descritas anteriormente.

Ambas as reações foram monitorizadas por realização de TLC (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) durando ambas mais de 72 horas, sendo que o substrato nunca era completamente consumido. O produto principal observado nas TLC apresentava sensivelmente o mesmo R_f . Em ambas as reações foi também realizada uma etapa de purificação através de cromatografia em coluna (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) assistindo-se uma diferença significativa nos produtos recolhidos no final deste passo. Concretamente, o produto final da reação com ureia e benzaldeído era um sólido branco (58,6 mg), enquanto que no caso da reação com ftaldialdeído e tiourea originou-se uma mistura de produtos com aspeto acastanhado (75,5 mg).

Da análise efetuada posteriormente a estes três produtos obtidos, observaram-se os seguintes sinais principais, que se constatou serem similares em todos eles:

IV (cm^{-1}): 3526, 3373, 3027, 2929, 1671, 1611, 1468, 1232, 1054

$^1\text{H-RMN}$: δ (ppm) 5,73 (s, 1H, 4-H), 3,65 (t, $J=8,55\text{Hz}$, 1H, 17-H), 1,20 (s, 3H, 19- CH_3) 0,80 (s, 3H, 18- CH_3)

$^{13}\text{C-RMN}$: δ (ppm) 199,81 (C3), 171,52 (C5), 124,05 (C6), 81,79 (C17)

Estudo do efeito do aumento da temperatura na reação (condições reacionais 14 e 15):

Sabe-se que, classicamente, a reação de Biginelli é realizada em condições de refluxo [29] e, em estudos anteriores, observa-se que, quando o meio reacional é submetido a temperaturas superiores à temperatura ambiente, o tempo de reação diminui drasticamente [32]. Assim, decidiu avaliar-se se a reação ocorria se se submetesse o meio reacional a condições de refluxo e se o tempo que a reação demorava a completar de facto diminuía.

Para isso, num balão de fundo redondo adicionou-se 86,13 mg de propionato de testosterona (0,25 mmol), 19,03 mg de tiourea (1 mmol) e 25 µl de benzaldeído (1 mmol), aos quais se adicionou 6,1 ml de etanol puro iniciando-se a agitação magnética observando-se a completa dissolução dos reagentes. Após 10 minutos de agitação adicionou-se 0,61 ml de HCL 37% iniciando-se assim a reação à temperatura de 80°C.

Por monitorização apertada da reação por TLC (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) verificou-se o consumo completo do substrato com formação de um produto principal ($R_f=0,24$) passadas apenas 7 horas. Seguidamente, fez-se o *work-up* da mistura reacional como anteriormente descrito e o produto obtido, não se encontrando puro, foi submetido ao passo de purificação em coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) após o qual se obteve um produto sólido puro amarelado com a massa de 65,7 mg, sendo o rendimento reacional respetivo de 53,7% (supondo a formação do heterociclo). Da análise efetuada posteriormente por IV e RMN observaram-se espectros similares aos verificados nas três reações anteriores.

Estudo do efeito da radiação micro-ondas na reação (condições reacionais 9):

Como referido anteriormente uma abordagem possível no que diz respeito à reação de Biginelli é o uso de radiação micro-ondas como fonte de calor.

A equação de Arrhenius, representada na figura seguinte, expressa a dependência da constante de velocidade de uma reação, relativamente à temperatura [42]. Para que uma reação aconteça e a energia de ativação seja ultrapassada, a temperatura, a orientação e energia das moléculas devem ser substanciais.

$$k = Ae^{\frac{-E_a}{RT}}$$

Figura 7- Equação de Arrhenius.

Uma regra geral aproximada é que se a temperatura da reação for aumentada em 10 graus a velocidade à qual a reação acontece irá passar para metade, na ausência da interferência de quaisquer outros fatores dependentes da temperatura, isto porque existe um maior número de moléculas cuja energia de ativação será atingida.

Seguindo esta lógica de pensamento, como à temperatura ambiente a reação demora mais de 48 horas, no aparelho micro-ondas submeteu-se a mistura reacional a 100°C durante 10 minutos e a uma potência de 200W.

Assim, num balão de fundo redondo adicionou-se 43,05 mg de propionato de testosterona (0,125 mmol) com 9,5 mg de tiourea (0,5 mmol) e 12,5 µL de benzaldeído (0,5 mmol). Seguidamente, procedeu-se à dissolução destes compostos em 3,1 mL de etanol puro e deu-se início à agitação magnética à temperatura ambiente, a qual durou cerca de 10 minutos. A

mistura reacional foi seguidamente transferida para um tubo adequado para o aparelho micro-ondas e a esta foi adicionado 0,3 mL de HCl 37% dando-se início à reação sob radiação micro-ondas com o reator apropriado.

No fim do ciclo sob radiação micro-ondas realizou-se uma TLC (eluente 2:1 éter de petróleo 40-60°C: acetato de etilo) tendo-se observado a formação de um produto principal ($R_f=0,2$) bem como a existência de alguma quantidade de substrato e, possivelmente, de benzaldeído. A mistura reacional foi transferida para uma ampola de decantação, diluída em 30 ml de diclorometano e, de seguida, adicionou-se 30 ml de água destilada e agitou-se. Após a separação das fases, extraiu-se a fase aquosa mais duas vezes com 30 ml de diclorometano. Após reunir a fase orgânica, esta foi “lavada” com 10 ml de solução aquosa de Na_2SO_3 10% e 10 ml de água destilada. Finalmente, secou-se a fase orgânica com Na_2SO_4 anidro, filtrou-se e evaporou-se em evaporador rotativo até à secura e obteve-se um produto acastanhado de aspeto oleoso, que foi submetido a coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1). No final deste passo de separação e purificação, obteve-se um produto final sólido amarelado com a massa de 44,6mg.

Esta reação foi repetida exatamente com as mesmas quantidades de reagentes com o mesmo solvente e catalisador reacional seguindo-se o protocolo descrito anteriormente mudando-se apenas a temperatura utilizada na primeira reação em micro-ondas. A temperatura à qual se submeteu a mistura reacional, neste caso, foi de 130°C, mantendo-se a potência de 200W e o tempo de reação de 10 minutos. O aspeto do produto obtido com esta temperatura foi similar ao do obtido com uma temperatura inferior, obtendo-se ainda menor quantidade (27,6 mg) de produto.

Da análise efetuada posteriormente por IV e RMN observaram-se novamente espectros similares aos verificados nas quatro reações anteriores.

Estudo da utilização de triflato de bismuto como catalisador na reação de Biginelli com propionato de testosterona (condições reacionais 5 e 15):

Conforme mencionado anteriormente, existem estudos publicados da aplicação de bismuto e seus derivados como catalisadores eficientes da reação de Biginelli. Como as vantagens da utilização destes catalisadores em síntese orgânica em detrimento de outros catalisadores mais agressivos são evidentes, torna-se interessante testar o uso deste tipo de catalisador na reação de Biginelli com moléculas esteroides.

Para isso nas mesmas condições testadas anteriormente alterou-se apenas o fator catalisador, utilizando-se, em vez do HCl 37%, o triflato de bismuto. Assim, num balão de fundo redondo adicionou-se 86,13 mg de propionato de testosterona (0,25 mmol), 19,03 mg de tioureia (1 mmol) e 25 μl de benzaldeído (1 mmol), aos quais se adicionou 10 ml de etanol puro

iniciando-se a agitação magnética à temperatura ambiente. Após 10 minutos de agitação adicionou-se, na proporção de 10 mol %, 16,4 mg (0,025 mmol) de triflato de bismuto dando-se início à reação.

Após mais de 72 horas ainda não se conseguia observar por TLC a formação do produto principal, não se observando a reatividade pretendida com este substrato, reagentes e catalisador. No entanto, para não descartar toda a reação, adicionou-se HCl 37%, continuando a reação por mais 72 horas.

Após se ter verificado o consumo de substrato por análise da TLC (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 1:2) realizou-se o *work-up* procedendo-se à diluição da mistura reacional em 150 mL de acetato de etilo e lavagem com 25 mL de solução aquosa de bicarbonato de sódio à saturação e com 25 mL de *brine*. Após secagem com sulfato de sódio anidro e filtração a vácuo, evaporou-se a fase orgânica no evaporador rotativo obtendo-se um produto oleoso acastanhado. Por esta razão, realizou-se a purificação do produto recorrendo a uma coluna cromatográfica (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 1:2) no fim da qual se obteve um produto sólido puro de cor amarelada com massa respetiva de 83,1 mg. Da análise efetuada posteriormente por IV e RMN observaram-se espectros similares aos verificados nas cinco reações anteriores.

Estudo da utilização de triflato de bismuto como catalisador na reação de Biginelli com propionato de testosterona usando acetonitrilo como solvente:

Após se ter verificado que a reação não ocorria usando como catalisador reacional o triflato de bismuto e o solvente o etanol, decidiu-se então analisar se a mudança de solvente poderia fazer com que a reação ocorresse. Então seguindo vários estudos publicados em que se recorria ao acetonitrilo como solvente em reações Biginelli-like e em que os catalisadores reacionais usados foram derivados de bismuto [34,35], num balão de fundo redondo adicionou-se 86,125 mg de propionato de testosterona (0,25 mmol), 6,25 µL de benzaldeído (0,25 mmol) e 28,55 mg de tiourea (0,3725 mmol). Seguidamente procedeu-se à dissolução destes reagentes em 3 ml de acetonitrilo e iniciou-se a agitação magnética à temperatura ambiente. Após 10 minutos de agitação adicionou-se 3,28 mg de triflato de bismuto (2mol%) iniciando-se, deste modo, a reação.

No entanto, após 96 horas de reação por análise de TLC (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 2:1) verificou-se que não ocorreu reatividade nestas condições, pois não se observou a formação de nenhum produto significativo.

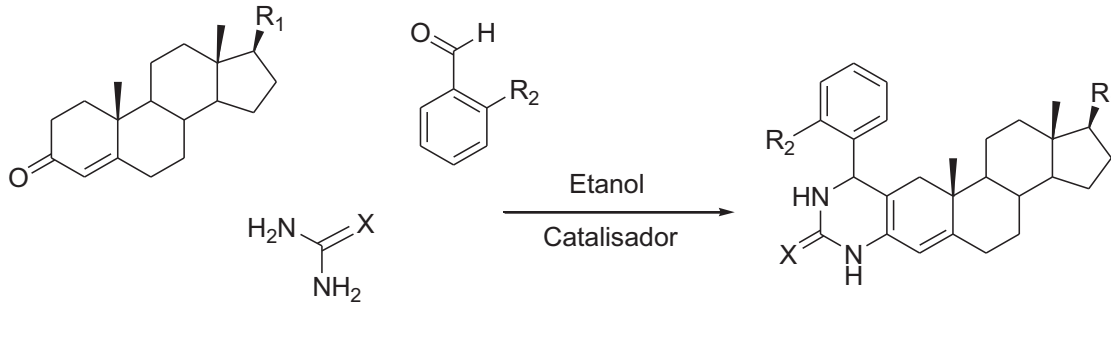
Reação de Biginelli com testosterona, ureia e benzaldeído e HCl como catalisador:

Depois de testada e comprovada a aplicabilidade da reação de Biginelli numa molécula esteroide, o propionato de testosterona, seria lógico testar a aplicabilidade num outro composto esteroide, selecionando-se a testosterona. Para isso, num balão de fundo redondo

adicionou-se 72,11 mg de testosterona (0,25 mmol), 59,34 mg de ureia (1 mmol) e 25 µl de benzaldeído (1 mmol), aos quais se adicionou 6,1 ml de etanol puro, iniciando-se a agitação magnética, à temperatura ambiente, verificando-se a sua completa dissolução dos reagentes. Após 10 minutos de agitação adicionou-se 0,61 ml de HCL 37%, iniciando-se assim a reação. A reação foi sendo monitorizada por TLC (eluente éter de petróleo 40-60°C:acetato de etilo 1:1) verificando-se novamente fraca reatividade destes compostos após 72h de reação.

No esquema e tabela 2 estão resumidos os principais resultados obtidos:

Tabela 2- Principais resultados obtidos com as experiências realizadas

						
	R ₁	R ₂	X	Tempo de reação	Produto Obtido	Rendimento
Condições reacionais 1	-OCOCH ₂ CH ₃	COH	O	72h	Produto 1	69%
Condições reacionais 3	-OCOCH ₂ CH ₃	H	S	54h	-	59.4%
Condições reacionais 5 (a)	-OCOCH ₂ CH ₃	H	S	>72h	-	67.8%
Condições reacionais 8	-OCOCH ₂ CH ₃	COH	S	72h	-	61.6%
Condições reacionais 9 (b)	-OCOCH ₂ CH ₃	H	S	10 min	-	72.7%
Condições reacionais 10	-OCOCH ₂ CH ₃	H	O	72h	-	47,8%
Condições reacionais 14 (c)	-OCOCH ₂ CH ₃	H	S	7h	-	53.7%
Condições reacionais 15 (a) (c)	-OCOCH ₂ CH ₃	H	S	-	-	-
Condições reacionais 16	-OH	H	O	-	-	-

Condições reacionais:

- a) Catalisador reacional - Triflato de Bismuto → HCl 37%;
- b) Reação realizada sob radiação micro-ondas.
- c) Refluxo à temperatura de 80°C

(Nota: os rendimentos calculados para as condições reacionais 3 a 14 foram realizados com o pressuposto de que o produto obtido seria o heterociclo respetivo pretendido)

1.4. Resultados e Discussão

1.4.1. Estudo do processo reacional e sua aplicação

Tal como referido anteriormente, a reação de Biginelli, por ser considerada uma reação multicomponente, é dotada de grande flexibilidade e versatilidade, permitindo obter uma vasta biblioteca de compostos com uma rapidez significativa, fazendo com que seja uma ferramenta conveniente para a obtenção de compostos heterocíclicos.

Classicamente, esta reação ocorre em meio ácido e portanto esse foi o primeiro passo dado neste estudo, utilizando-se como catalisador o HCl a 37%, como já havia sido reportado noutros estudos [40,41]. Em todas as reações em que se utilizou o referido ácido verificou-se por TLC a formação de uma mancha de um produto principal com absorção UV significativa a 254 nm. Nas TLCs, muito frequentemente, observou-se uma mancha que se pensa ser respeitante ao aldeído, podendo, por isso, suspeitar-se que o aldeído não era completamente consumido no decorrer da reação.

De acordo com o mecanismo reacional assumido por Kappe [29], o meio ácido é necessário para que ocorra um passo de desidratação na reação entre o aldeído e a ureia/tioureia para assim se formar o íão *N*-acilimínio, um intermediário da reação em causa, que acaba por levar à formação do núcleo dihidropirimidinona.

Relativamente às variações testadas no estudo, nomeadamente dos componentes aldeído, *beta*-cetoéster e ureia/tioureia necessários para a reação de Biginelli, sabe-se que o grupo *beta*-cetoéster é o componente mais flexível, visto que é permitido utilizar outros compostos análogos, mantendo-se esta reatividade, sendo que o aldeído é o componente que pode sofrer menos alterações uma vez que o mecanismo da reação está intrinsecamente ligado à transformação do grupo carbonilo presente no aldeído [31]. Após terem sido testadas várias combinações e antes da caracterização estrutural dos produtos isolados, podia considerar-se que a combinação que permitia melhor rendimento é a combinação ureia e ftaldialdeído, rendimento este que se aproxima dos obtidos em estudos similares realizados anteriormente

em substratos esteroides [40,41]. No entanto, os dados da caracterização estrutural (secção seguinte) mostraram que, excepto na reação com ureia e ftaldialdeído, se formou testosterona em vez dos heterociclos esperados. Assim sendo, ocorreu hidrólise do éster do propionato de testosterona nas condições acídicas da reação. Posteriormente, é de equacionar testar a reação em condições anidras, para evitar esta reação de hidrólise.

Um dado que parecia curioso inicialmente é que, com o uso de propionato de testosterona, a reação ocorria e formava-se um produto principal, no entanto, ao utilizar a testosterona, mantendo as mesmas condições reacionais, verificou-se uma fraca reatividade deste substrato, dado que por TLC não se observa a presença de uma mancha de produto significativa como acontece para o derivado propionato. Contudo, após se verificar que se formava o produto de hidrólise do substrato e não o heterociclo, este resultado passou a fazer algum sentido, embora pareça contrariar os resultados descritos anteriormente para esta reação em substratos esteroides [40,41].

Com as condições reacionais 1, ou seja, a reação realizada em meio acídico e à temperatura ambiente, apesar de ser seletiva e permitir a obtenção de rendimentos moderados a bons, revelou-se muito demorada, chegando a durar mais de 72 horas. Uma forma racional para tentar diminuir o tempo de reação é aumentar a temperatura reacional podendo ser realizada em condições de refluxo, como descrita originalmente por Pietro Biginelli [29]. No presente trabalho, a reação executada à temperatura de 80°C revelou, por TLC, a formação de um produto principal com aspeto e R_f similar ao observado nas reações efetuadas à temperatura ambiente, verificando-se o consumo total do substrato em apenas 7 horas. Este parâmetro, bem como o rendimento reacional de 53,7% (assumindo a formação de heterociclo), correspondem, aproximadamente, ao descrito anteriormente por Dutta *et al* [32]. Contudo, também nestas condições se observou a formação de testosterona como produto principal.

Nos últimos anos, tem-se dado uma atenção considerável à utilização de radiação micro-ondas em síntese orgânica permitindo obter produtos de uma forma rápida e menos tóxica. Este tipo de condições serve como potenciador reacional por aumentar em muito a temperatura reacional. As reações multicomponente baseadas em condensações em que se use, por exemplo, compostos 1,3-dicarbonílicos são particularmente suscetíveis à potenciação por radiação micro-ondas [43].

Uma vez que a reação se mostrou mais rápida a refluxo, esta forma de fornecer calor ao meio reacional foi testada num substrato esteroide, mantendo-se as condições reacionais já testadas anteriormente neste estudo. Concluiu-se que, de facto, ocorreu reação através da observação da TLC, que revelava a formação de um produto principal semelhante ao obtido com aquecimento térmico. Verificou-se, ainda, que não ocorreu o consumo total de substrato, pondo-se a hipótese de a reação necessitar de mais tempo sob radiação micro-ondas para este consumo ser completo. O rendimento reacional obtido foi de 72,7%

(assumindo a formação de heterociclo), o que se aproxima com valores obtidos em estudos já publicados [44]. Contudo, também nestas condições voltou a observar-se a formação de testosterona como produto principal.

Como explicado anteriormente, a utilização de reagentes “verdes” que não sejam tóxicos nem carcinogênicos é uma preocupação cada vez mais presente em síntese orgânica. Nesse âmbito, os derivados de bismuto tornam-se muito atrativos tendo sido aplicados nos mais variados tipos de reações [33], entre as quais a reação de Biginelli [34,35,38]. Neste tipo de reação, os derivados de bismuto, desempenham, mecanisticamente, o papel de catalisadores (Figura 8), já que, graças às suas propriedades eletrônicas, estes possuem uma orbital vazia que pode receber elétrons e funcionar como estabilizador de um intermediário reacional [45], contribuindo para a formação do típico produto final, as DHPMs.

Como não existiam estudos que avaliassem a utilidade de catalisadores de bismuto na reação de Biginelli com compostos esteroides o que se fez no presente trabalho foi isso mesmo. Por análise das várias TLC efetuadas para acompanhar o evoluir desta reação, pode concluir-se que, com este tipo de substrato, o catalisador triflato de bismuto não se mostrou efetivo. Uma possível explicação pode residir na fraca reatividade da cetona do substrato esteroide.

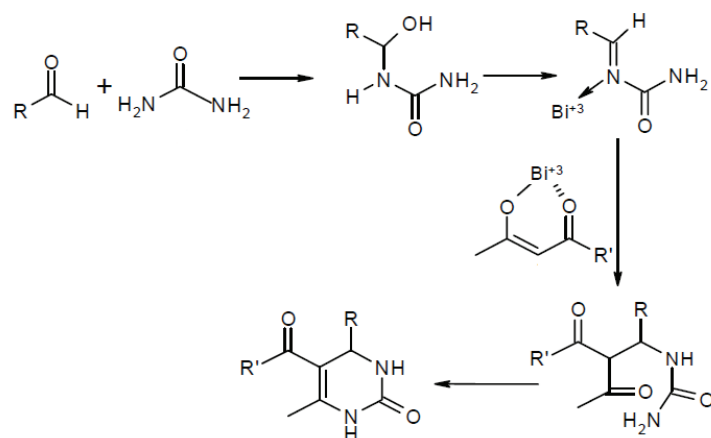


Figura 8- Elucidação do possível mecanismo reacional com catalisadores derivados de bismuto[45].

1.4.2. Elucidação estrutural

Por forma a elucidar a estrutura dos compostos isolados das reações realizadas no presente estudo foi efetuada espectroscopia IV e RNM. Os espectros dos produtos foram comparados essencialmente com o espectro do substrato propionato de testosterona (espectro IV na Figura 20), substrato do qual resultaram os produtos identificados.

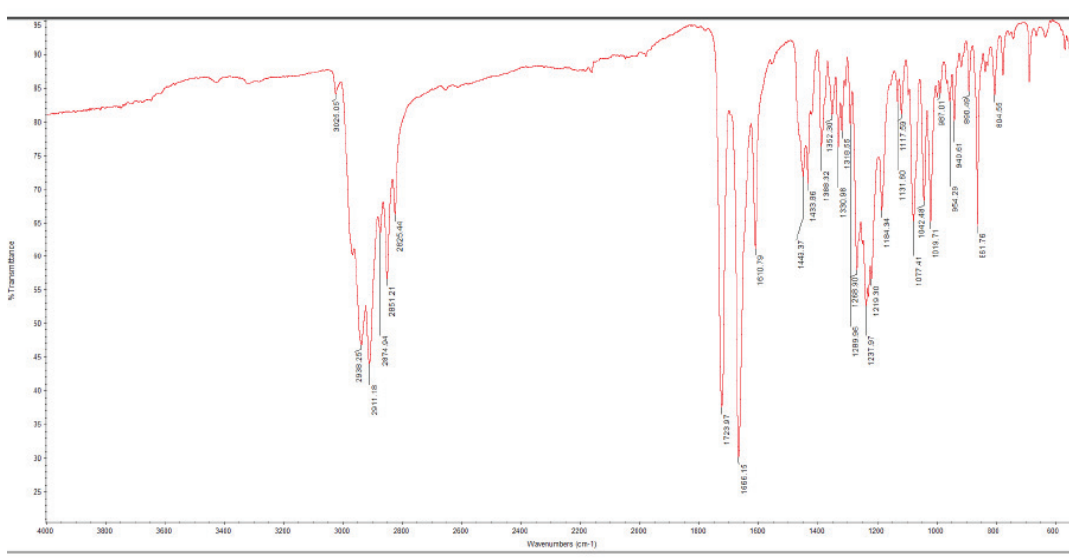


Figura 9- Espectro IV do substrato propionato de testosterona.

O espectro IV do produto 1 (Figura 21) mostra, entre outros, dois sinais, a 3371 e a 3227 cm^{-1} numa zona do espectro onde os sinais estão associados, nomeadamente, a ligações O-H e N-H. Como estes sinais não estão presentes no espectro IV do substrato podemos supor que estejam associados ao anel dihidropirimidinona que se tenha, possivelmente, formado. A cerca de 1665 cm^{-1} no espectro do substrato encontra-se um sinal que é característico do grupo químico enona, sendo que no espectro do produto 1 aparece um sinal similar a 1671, o que poderá também dever-se à formação do anel DHPM. A 2927 cm^{-1} , 2881 cm^{-1} e a 2849 cm^{-1} pode observar-se três sinais fortes, tanto no espectro do substrato como no do produto 1, zona do espectro que corresponde normalmente a ligações C-H saturados existentes na estrutura esteroide.

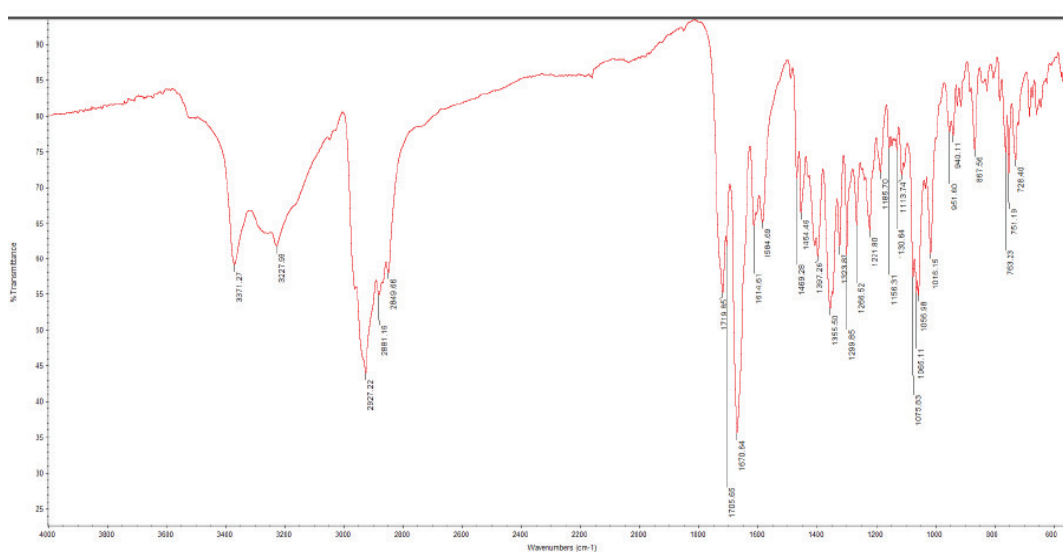


Figura 10- Espectro IV do produto 1.

O espectro do produto também contém sinais bem mais fracos que os referidos anteriormente a 1719 cm^{-1} e a 1705 cm^{-1} , sendo estes valores característicos de grupos carbonilo. Estes sinais aparecem tanto no espectro do produto como no do substrato, embora com diferentes intensidades, o que poderia levar à questão se o grupo propionato do substrato teria sido hidrolisado. No espectro do produto podemos ainda verificar a presença de um pico a 1584 cm^{-1} , que deverá corresponder à ligação N-H da amina presente no anel DPHM. Outro pico indiciante da presença deste anel é o pico a 1156 cm^{-1} , o qual não está presente no espectro do substrato, que pode representar as ligações C-N.

Na zona mais à direita do espectro do produto existe um grupo de sinais na zona de 760 cm^{-1} a 725 cm^{-1} que não estão presentes no espectro IV do substrato e que podem estar associados às ligações C-H de um grupo aromático, que corresponderá ao grupo aromático do ftaldialdeído utilizado na síntese deste produto.

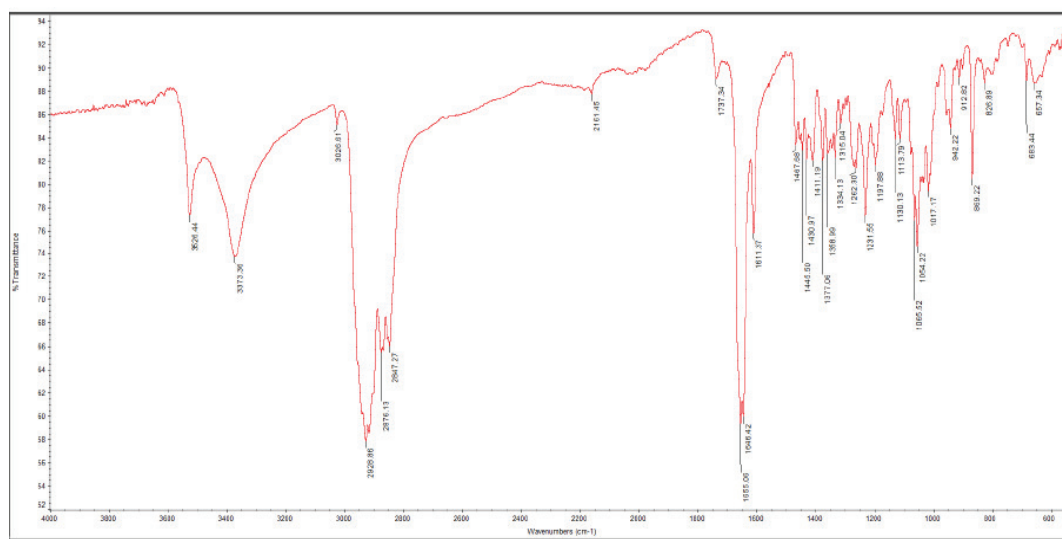


Figura 11-Espectro IV do produto obtido das condições reacionais 3.

Como foi descrito anteriormente, como componente aldeído da reação de Biginelli foram testados o ftaldialdeído e o benzaldeído, assim como se testou a alteração de ureia para tioureia. Os principais picos do espectro IV para os produtos obtidos nas condições reacionais 3 (Figura 22) a 14 são os seguintes: 3526, 3373, 3027, 2929, 1671, 1611, 1468, 1232, 1054. Daqui podemos concluir que tanto o sinal característico da ligação amina não está presente, como também não se verifica a presença do pico na zona de 750 cm^{-1} que corresponderia ao anel aromático *orto* di-substituído. Muito importante é também o facto de desaparecer o sinal do carbonilo associado ao éster. Este facto verifica-se igualmente para os espectros dos produtos obtidos nas restantes condições reacionais testadas. Mais se verifica, por análise do espectro de $^1\text{H-RMN}$ dos produtos obtidos nestas condições reacionais que o sinal triplete e duplete acoplados presentes no espectro de protão do substrato correspondentes aos hidrogénios do grupo propionato, não se encontram presentes no espectro de protão dos

produtos (Figura 23), podendo supor-se, assim, que a reação que ocorreu foi de hidrólise sendo, assim, o produto formado a testosterona, e não o heterociclo, como seria de esperar.

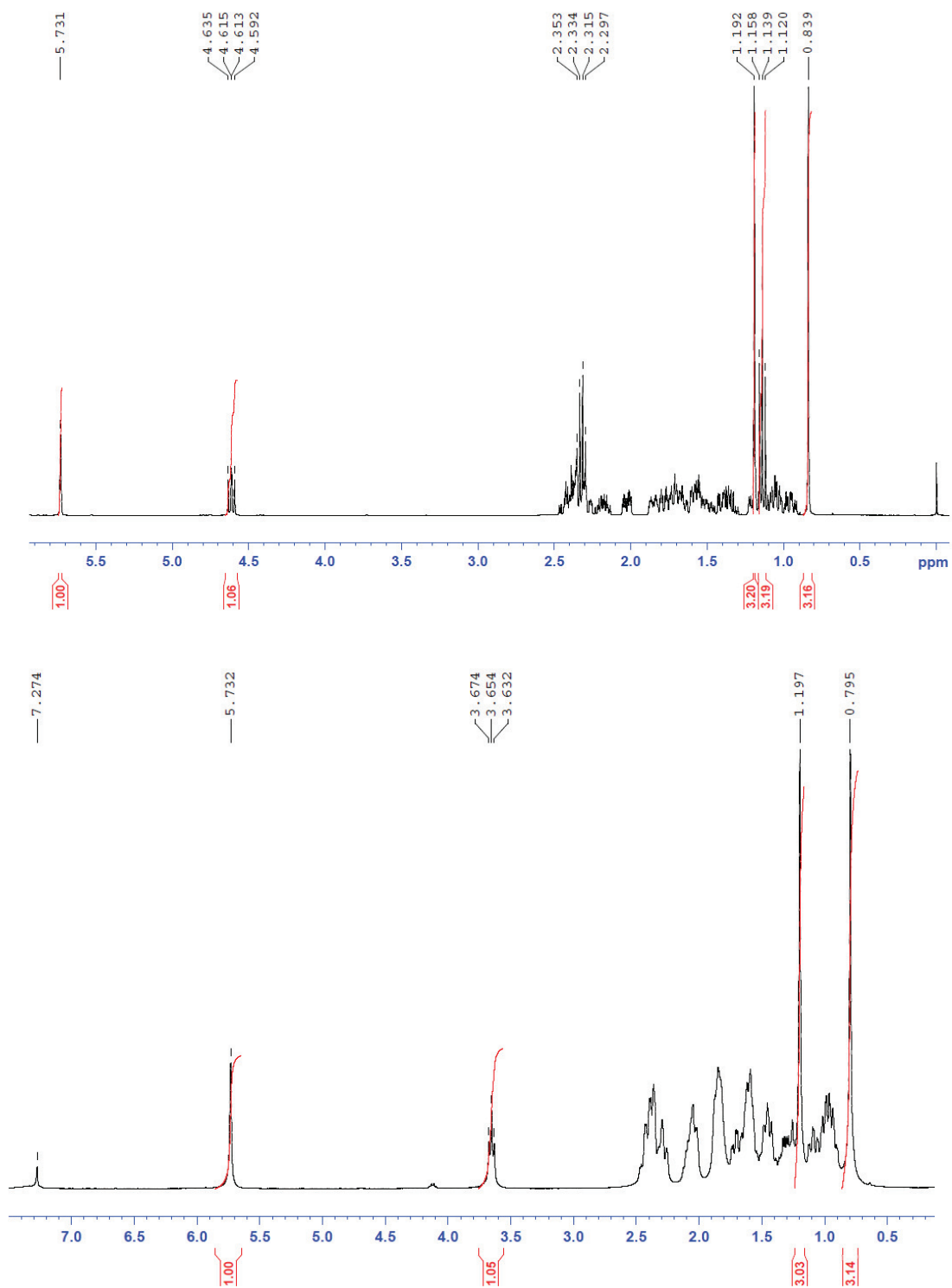


Figura 12- Comparação dos espectros RMN de próton do substrato (em cima) e do produto das condições reacionais de 3 a 14 (em baixo).

O espectro RMN de próton do produto 1, que aparenta ser o único heterociclo que se conseguiu sintetizar, encontra-se representado na figura 24, encontrando-se a seguir descrita a análise de alguns sinais específicos.

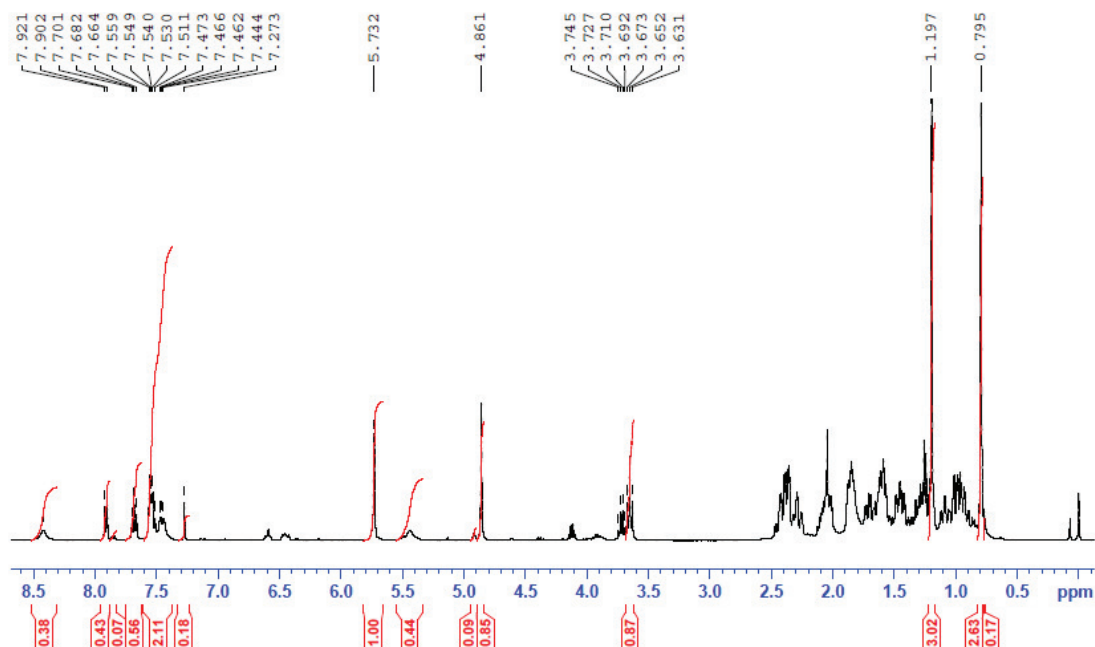


Figura 13- Espectro RMN de próton do composto 1.

De acordo com estudos já anteriormente publicados [40,41], foram atribuídos sinais aos seguintes prótons da molécula. Os sinais singuleto, integrando cerca de três prótons cada, a 0,80 e 1,19 foram atribuídos aos prótons metílicos na posição 18 e 19, respetivamente. Ao sinal existente na zona 3,65 foi atribuído o próton existente na posição 17, enquanto que, aos sinais 4,86 e 5,73 foi atribuído o próton da posição 4' e o da 4, respetivamente. De acordo com os artigos já publicados, o sinal na zona 8,43 foi associado ao próton do anel pirimidina.

Analisando a integração do pico da zona 4,86 e atendendo à estrutura em causa, podemos supor que a molécula poderá ser quiral nesta zona, já que parece verificar-se um desdobramento, e a soma da integração de ambos os picos é próxima de 1.

Sabemos também, por interpretação do espectro $^1\text{H-RMN}$ que, na zona dos 7 ppm se encontram os sinais relativos aos prótons do anel aromático, que estará, possivelmente, presente na estrutura da molécula obtida. Quanto a estes prótons, sabemos que o sinal a 7,91 é um duplete e o sinal a 7,68 corresponde a um tripleto. Por análise do fator de acoplamento ($J=7,60\text{Hz}$) destes sinais infere-se que estes prótons são vizinhos, e, assim, o sinal a 7,91 poderá corresponder ao próton 6'' e o sinal 7,68 ao próton 5''. O espectro RMN de próton permite observar que, na zona do sinal 7,54, se verifica um outro sinal desdobrado, que pode representar um duplo duplete. Por análise do espectro COSY (Figura 25) verifica-se que o sinal do próton 4' se associa com os sinais a 7,54 e a 7,91. A constante de acoplamento maior verificada no sinal a 7,54 é semelhante à verificada para os sinais potencialmente atribuídos

aos H-6'' e H-5''. Assim, o sinal 7,54 poderia corresponder ao protão 3'' e o 7,46 ao protão 4''.

Da análise do espectro COSY pode-se também observar as relações dos protões das posições 4 e 4' (sinais a 5,73 e a 4,86, respetivamente).

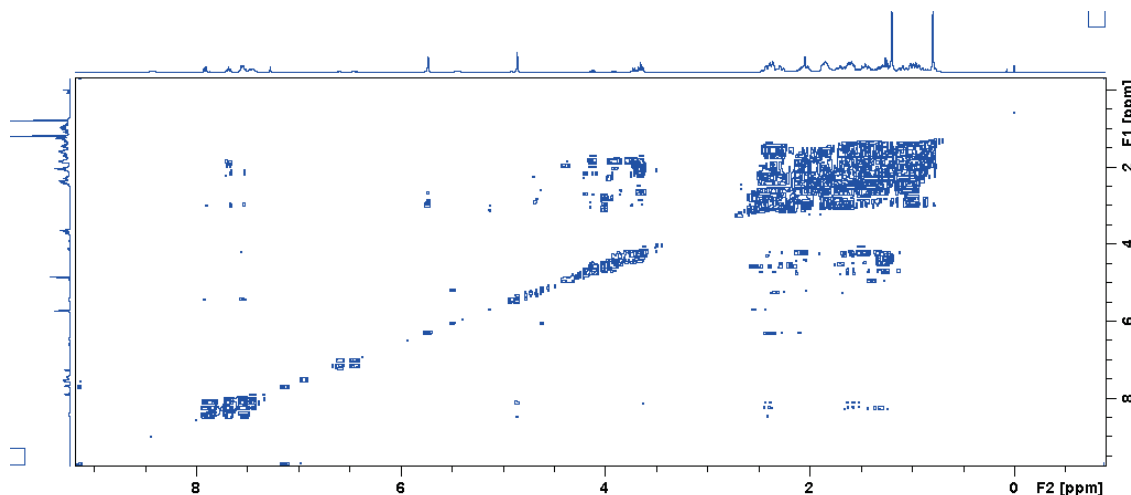


Figura 14- Espectro COSY ^1H -RMN do produto 1.

Um aspeto igualmente importante retido na interpretação do espectro RMN de protão é o facto de não se verificar o sinal de um protão associado ao grupo carbonilo do aldeído, que, existindo, deveria estar na zona dos 10 ppm, podendo equacionar-se que este grupo não esteja presente na molécula.

Para a análise dos carbonos presentes na molécula foram realizados espectros ^{13}C clássico e ^{13}C -DEPT 135, representados nas figuras a seguir (Figuras 26 e 27).

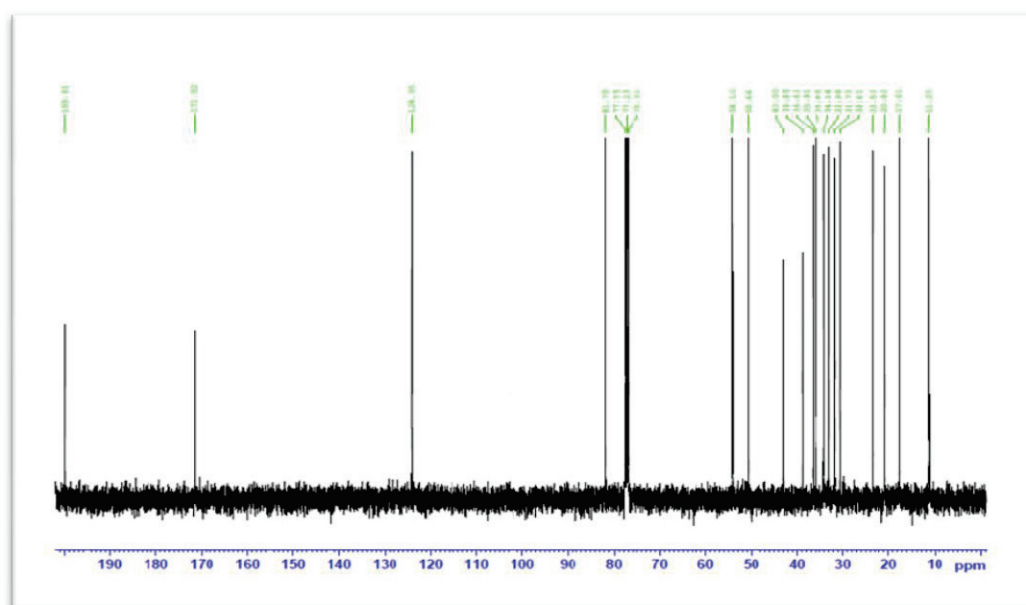


Figura 15- Espectro ^{13}C -RMN do composto 1.

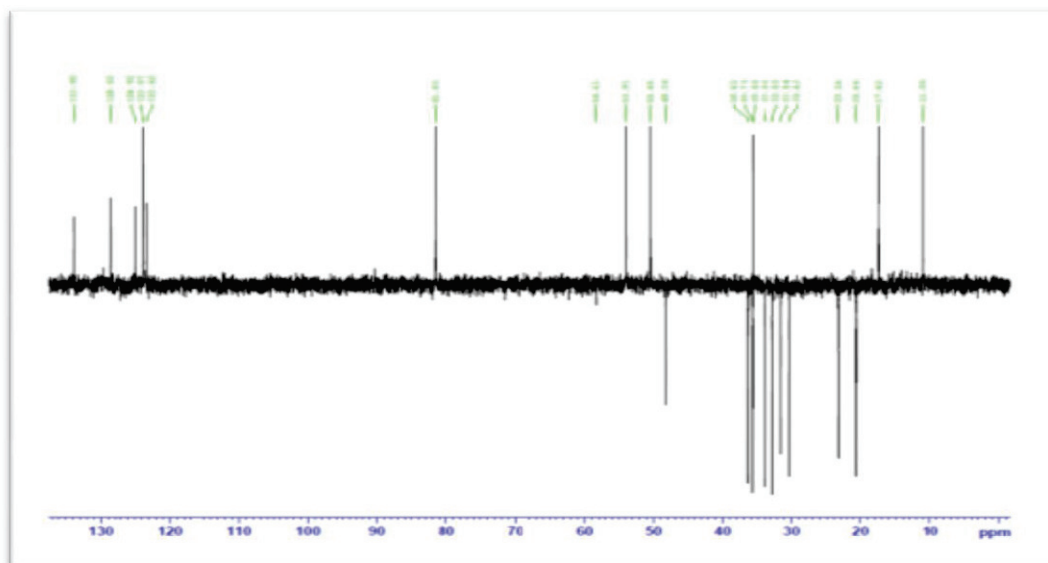


Figura 16- Espectro ^{13}C -DEPT 135 do composto 1.

Por análise básica dos espectros de carbono referidos pode concluir-se que, à partida, a molécula tem 28 carbonos, sendo oito deles carbonos quaternários. O espectro DEPT 135 permite ainda afirmar que a molécula, possivelmente, possui 9 carbonos CH_2 .

Tendo por base os desvios observados e estudos já publicados em que as condições reacionais foram semelhantes e o composto obtido também, e cuja caracterização estrutural foi igualmente realizada, pode atribuir-se certos sinais a carbonos específicos. Nomeadamente ao carbono na posição 17 é atribuído o sinal a 81,59, sendo que ao carbono 20 se atribui o sinal de 199,58 [40,41]. Suspeita-se, ainda, que os sinais com desvios químicos mais baixos estão associados os carbonos de grupos metílicos em C18 e em C19, observando-se também que no espectro DEPT estes sinais são positivos.

Por forma a elucidar de uma forma mais correta a estrutura do composto isolado, e para esclarecer as ligações entre carbono e hidrogénio foi efetuado um espectro 2D HSQC ^{13}C - ^1H , apresentado na figura 17, onde se encontram as correlações diretas entre estes dois átomos, que estão resumidas na tabela 3.

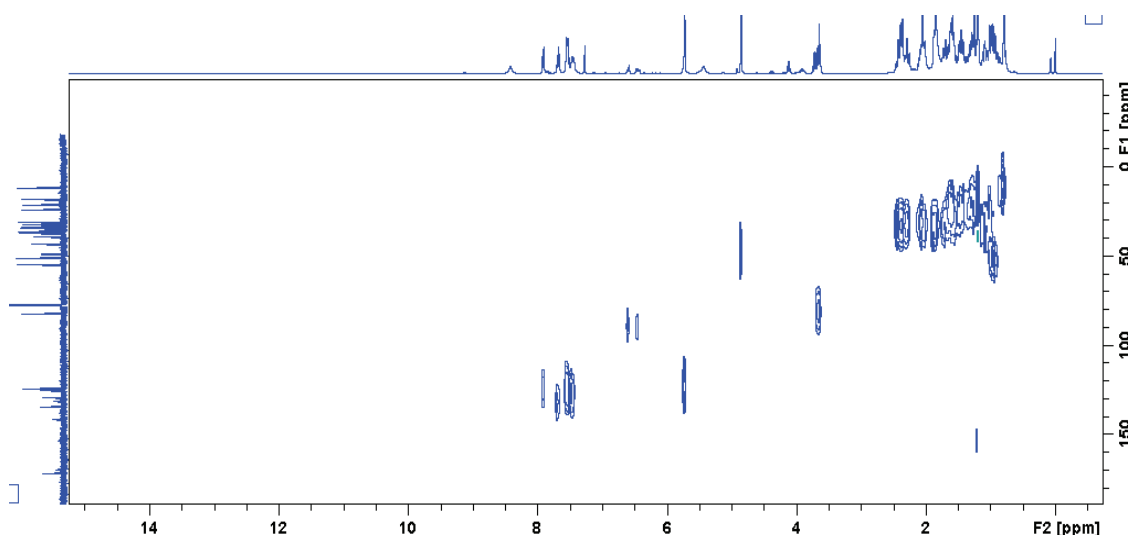


Figura 17- Espectro RMN HSQC ^{13}C - ^1H do composto 1.

Como referido anteriormente, os sinais de protão na zona 7 ppm associam-se aos protões presentes em anéis aromáticos, e com os dados do espectro HSQC, podemos supor que o sinal 123,8 corresponde ao carbono na posição 6'', o carbono 5'' está associado ao sinal 133,90, o do carbono 4'' ao sinal 128,61 e por fim o sinal 124,91 representa o carbono 3''.

Como o sinal a 5,73 ppm no espectro de protão está associado ao protão 4, e no espectro DEPT tem sinal positivo, podemos inferir que o sinal de carbono que corresponde a este será o sinal a 123,8 ppm.

O sinal a 48,33 ppm poderá corresponder ao carbono 4', que, contrariamente ao que seria de esperar por possivelmente se tratar de um carbono terciário, tem a ele associado um sinal negativo no espectro DEPT. Tal facto pode ser explicado por podermos estar na presença de uma mistura de produtos.

Seguidamente, o sinal a 81,59 ppm e com sinal positivo no DEPT está associado ao sinal de RMN protão com valor de 3,65, o que confirma as suspeitas de este estar associado ao carbono na posição 17.

Anteriormente já tinha sido inferido que o C 18 estaria associado ao sinal 11,06 e que o C 19 seria correspondente ao 17,41, o que se vê confirmado com a associação respetiva destes sinais aos sinais 0,79 e 1,19 do espectro de RMN protão.

Tabela 3- Principais correlações retiradas do espectro HSQC ^{13}C - ^1H do produto 1.

Desvio químico (ppm)		^1H RMN									
		5,73	4,86	3,65	0,79	1,19	1,25	7,91	7,68	7,54	7,46
^{13}C RMN	123,8							o			
	133,90								o		
	124,91									o	
	128,61										o
	123,8	o									
	48,33		o								
	81,59			o							
	11,06				o						
	17,41					o					
	18,42						o				

Outro espectro que foi analisado foi o espectro HMBC (Figura 29), que identifica correlações entre átomos até duas ou três ligações, apresentando-se as principais correlações de sinais na tabela 4.

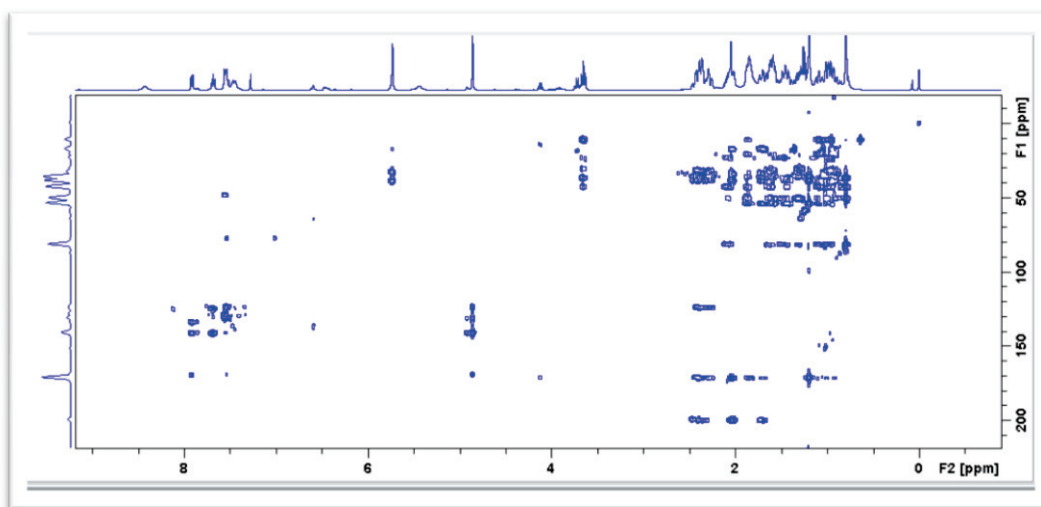


Figura 18- Espectro HMBC ^1H - ^{13}C para o produto 1.

Tabela 4- Principais correlações retiradas do espectro HMBC ^1H - ^{13}C para o produto 1.

Desvio químico (ppm)		^1H RMN				
		0,795	1,197	3,65	4,86	5,73
^{13}C RMN	11,06			o		
	17,41		o			o
	23,34	o		o		
	30,42			o		o
	32,79					o
	36,42	o		o		o
	38,66		o			o
	42,81		o			o
	50,47	o	o			
	53,91	o	o			
	81,59	o				
	130,91				o	
	141,16				o	
	169,2		o		o	
	171,29		o			
199,58				o	o	

Os valores propostos para os desvios químicos de carbono e próton provenientes dos diferentes espectros foram cruzados, construindo-se a tabela 5, onde se encontram as atribuições propostas para o composto 1.

Tabela 5- Desvios químicos propostos para os sinais de ^{13}C - e ^1H -RMN do composto 1.

Númeração	^{13}C -RMN	^1H -RMN
2	169,2	-
3	130,91	-
4	123,86	5,73
5	171,29	-
6	32,79	-
8	35,66	-
9	53,91	-
10	38,66	-
12	23,34	-
13	42,81	-
14	50,47	-
15	30,42	-
16	36,42	-
17	81,59	3,65
18	11,06	0,79
19	17,41	1,19
2'	199,58	-
4'	48,33	4,86
1''	141,16	-
6''	123,8	7,9
5''	133,90	7,68
4''	128,61	7,46
3''	124,91	7,54

Por fim, e por forma a elucidar a disposição de ligações no plano da molécula foi, ainda realizado um espectro RMN NOESY, figura 20, de onde se inferiu que o protão com sinal 4,86 da posição 4' da molécula não interage com o sinal 1,19 dos protões da posição 18, estando por isso à partida o protão da posição 4' no plano α . O mesmo se verificou para a relação entre os protões da posição 0,795 e da posição 3,65, indicando que o protão da posição 17 se encontra igualmente no plano α .

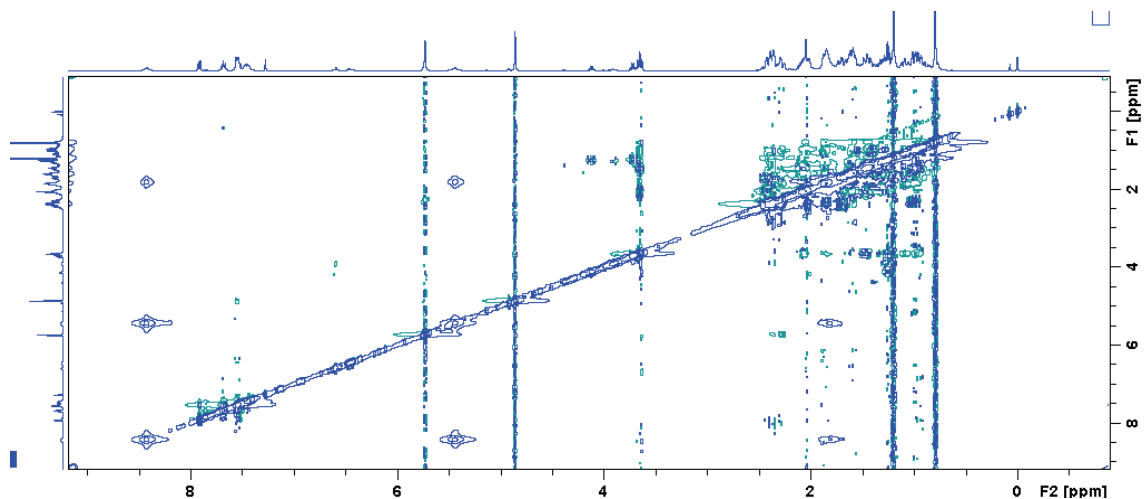


Figura 19 - Espectro NOESY do composto 1.

1.4.3. Proposta mecanística

O mecanismo pelo qual a reação de Biginelli acontece tem sido continuamente investigado sendo que o mais aceite é o mecanismo proposto por Kappe [28]. As suas experiencias mostraram que, em meio ácido, o primeiro passo da reação consiste num ataque nucleofílico da ureia/tioureia ao carbono deficiente de elétrons do aldeído formando-se assim um ião *N*-acilimínio, que seguidamente reage com o *beta*-cetoéster originando um ureído de cadeia aberta. Finalmente ocorre a ciclização do intermediário formado para se obter o núcleo hexahidropirimidina, com subsequente eliminação de água originando o produto final, dihidropirimidinonas (Figura 31) [29,30].

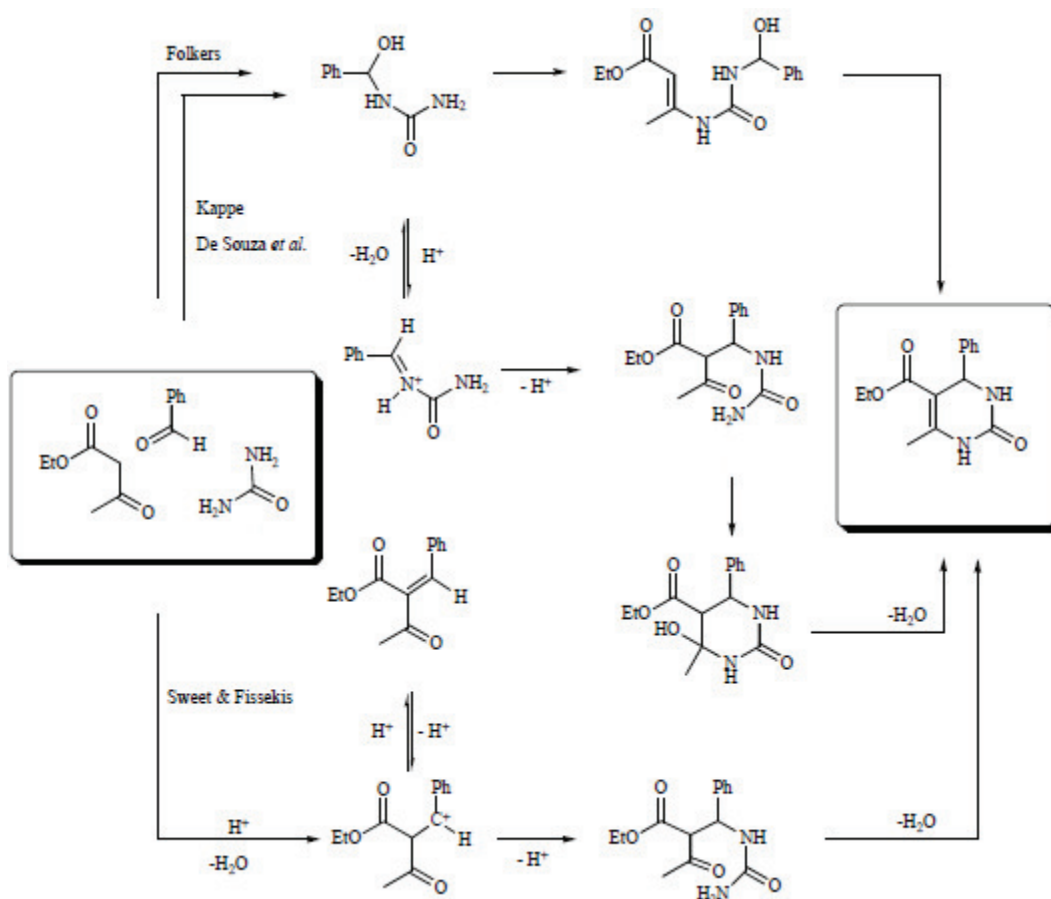


Figura 20- Mecanismos propostos para a Reação de Biginelli [30]

No que respeita à formação de testosterona a partir do propionato de testosterona, deverá ocorrer a interação do ácido com o carbonilo do éster, polarizando-o de forma a que o nucleófilo água faça o ataque nucleofílico ao carbono e ocorrendo a hidrólise [1].

1.5. Conclusões

A síntese química tem a sua importância na potencial descoberta de novos compostos que possam futuramente ser aplicados na terapêutica das mais variadas patologias. Nos dias de hoje é também muito importante o desenvolvimento de processos sintéticos que sejam económicos, rentáveis e amigos do ambiente.

No presente trabalho pretendeu-se fazer isso mesmo, tentar encontrar um processo que permitisse a síntese de moléculas com as mais variadas estruturas. Assim, explorou-se a reação de Biginelli aplicada a núcleos esteroides, experimentando e alterando algumas variáveis passíveis de variação neste tipo de reação. Assim, foi estudada a variação do substrato, do componente aldeído, do componente ureia/tiourea, do catalisador reacional e da fonte de aquecimento da mistura. Dentro destas, o uso de catalisadores de bismuto, que apresentam variadíssimas vantagens, entre elas ser um catalisador mais suave e não ser tão agressivo para o meio ambiente como ácidos minerais, e o uso de radiações micro-ondas, que

sendo um processo muito rápido, permitiria diminuir o tempo reacional em grande escala sendo essa uma vantagem muito interessante.

Após análise estrutural dos compostos obtidos, que foi realizada no final de todas as reações efetuadas, apenas se conseguiu isolar um produto esteroide que poderá estar funcionalizado com um núcleo dihidropirimidinona. Mais concretamente, a combinação que mostrou a reatividade que nos interessava foi a combinação propionato de testosterona, ftaldialdeído e ureia, obtendo-se um produto com um rendimento aceitável de 69%. Em todas as outras condições reacionais formou-se o produto testosterona, o qual deverá ter resultado de uma reação de hidrólise devido ao meio reacional ácido e à presença de água. Este resultado foi relativamente inesperado já que, ao longo das reações e da sua monitorização por cromatografias em camada fina, tanto o fator de retenção como o aspeto das manchas observadas eram similares à do produto heterocíclico.

Quanto às perspetivas futuras no âmbito do tema abordado neste trabalho prende-se por melhorar e otimizar as condições reacionais da reação de Biginelli pois esta é um tipo de reação muito versátil, podendo permitir obter produtos com as mais variadas estruturas, e com as mais vastas atividades biológicas, fazendo com que, um dia, quem sabe, possam tornar-se moléculas integrantes de medicamentos.

Ainda de grande relevância será também avaliar a atividade ao nível celular do composto obtido, nomeadamente a atividade citotóxica em linhas celulares, objetivo que no início do projeto foi equacionado, não tendo sido realizado por falta de tempo e oportunidade.

1.6. Bibliografia

- [1] Lemke T. L., Williams D. A. Foyes: Principles of Medicinal Chemistry. 6th Edition. Walters Kluwer; 2008.
- [2] P. MG. NOMENCLATURE OF STEROIDS. Pure and Applied Chemistry 1989:61, 1783-822.
- [3] Nogrady T, Weaver DF. Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach. 3rd ed. Oxford University Press; 2005.
- [4] Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. McGraw-Hill Medical; 2011.
- [5] Banday AH, Shameem SA, Gupta BD, Kumar HMS. D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation. Steroids 2010;75:801-4.
- [6] Hardman J. G., Limbird L. E., Gilman A. G. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10ª ed. Mc Graw Hill; 2005.
- [7] Gower DB, Makin HLJ. Biochemistry of steroid hormones. Blackwell Scientific Publications 1984.

- [8] Huggins CB. The Hormone-dependent Cancers. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 1963;39, 752-757;
- [9] Gupta A, Kumar BS, Negi AS. Current status on development of steroids as anticancer agents. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013, in press.
- [10] Salvador JAR, Carvalho JFS, Neves MAC, Silvestre SM, Leitão AJ, Silva MMC, et al. Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. *Natural Product Reports* 2013;30:324-74.
- [11] DiPiro J, Talbert R, Yee G, Matzke G, Wells B. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. McGraw-Hill Medical; 2011.
- [12] Platet N, Cathiard AM, Gleizes M, Garcia M. Estrogens and their receptors in breast cancer progression: a dual role in cancer proliferation and invasion. *Critical Reviews in Oncology/hematology* 2004;51:55-67.
- [13] Elmegeed GA, Khalil WKB, Mohareb RM, Ahmed HH, Abd-Elhalim MM, Elsayed GH. Cytotoxicity and gene expression profiles of novel synthesized steroid derivatives as chemotherapeutic anti-breast cancer agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2011;19:6860-72.
- [14] El-Far M, Elmegeed GA, Eskander EF, Rady HM, Tantawy MA. Novel modified steroid derivatives of androstanolone as chemotherapeutic anti-cancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009;44:3936-46.
- [15] Purohit A, Woo LW., Chander S., Newman S., Ireson C, Ho Y, et al. Steroid sulphatase inhibitors for breast cancer therapy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2003;86:423-32.
- [16] Frank É, Schneider G. Synthesis of sex hormone-derived modified steroids possessing antiproliferative activity. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2013, in press.
- [17] Hana HY, Khalil WKB, Elmakawy AI, Elmegeed GA. Androgenic profile and genotoxicity evaluation of testosterone propionate and novel synthesized heterocyclic steroids. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2008;110:284-94.
- [18] Iványi Z, Szabó N, Huber J, Wölfling J, Zupkó I, Szécsi M, et al. Synthesis of D-ring-substituted (5'R)- and (5'S)-17 β -pyrazolinylandrosterone epimers and comparison of their potential anticancer activities. *Steroids* 2012;77:566-74.
- [19] Banday AH, Mir BP, Lone IH, Suri KA, Kumar HMS. Studies on novel D-ring substituted steroidal pyrazolines as potential anticancer agents. *Steroids* 2010;75:805-9.
- [20] Abdelhalim MM, Kamel EM, Rabie ST, Mohamed NR. Synthesis and biological evaluation of some nitrogen containing steroidal heterocycles. *Steroids* 2011;76:78-84.
- [21] Banday AH, Mir BP, Lone IH, Suri KA, Kumar HMS. Studies on novel D-ring substituted steroidal pyrazolines as potential anticancer agents. *Steroids* 2010;75:805-9.
- [22] Zavarzin I V, Chertkova V V, Levina IS, Chernoburova EI. Steroids fused to heterocycles at positions 16, 17 of the D-ring. *Russian Chemical Reviews* 2011;80:661-82.
- [23] Ibrahim-Ouali M. Synthesis of pentacyclic steroids. *Steroids* 2008;73:775-97.

- [24] Adhikari A, Kalluraya B, Sujith K V, Gouthamchandra, Mahmood R. Synthesis, characterization and biological evaluation of dihydropyrimidine derivatives. *Saudi Pharmaceutical Journal* 2012;20:75-9.
- [25] Russowsky D, Canto RFS, Sanches SAA, D'Oca MGM, De Fatima A, Pilli RA, et al. Synthesis and differential antiproliferative activity of Biginelli compounds against cancer cell lines: Monastrol, oxo-monastrol and oxygenated analogues. *Bioorganic Chemistry* 2006;34:173-82.
- [26] Zhu LJ, Cheng PF, Lei N, Yao JZ, Sheng CQ, Zhuang CL, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Homocamptothecins Conjugating with Dihydropyrimidine Derivatives as Potent Topoisomerase I Inhibitors. *Archiv der Pharmazie (Weinheim)* 2011;344:726-34.
- [27] Da Silva DL, Reis FS, Muniz DR, Ruiz AL, De Carvalho JE, Sabino AA, et al. Free radical scavenging and antiproliferative properties of Biginelli adducts. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012;20:2645-50.
- [28] Kappe CO. Recent Advances in the Biginelli Dihydropyrimidine Synthesis. New Tricks from an Old Dog. *Accounts of Chemical Research* 2000;33:879-88.
- [29] Sandhu S Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *Arkivoc* 2012;(i):66-133.
- [30] Matache M, Dobrota C, Bogdan ND, Funeriu DP. Recent Developments in the Reactivity of the Biginelli Compounds. *Current Organic Synthesis* 2011;8:356-73.
- [31] Wan JP, Liu YY. Synthesis of Dihydropyrimidinones and Thiones by Multicomponent Reactions: Strategies Beyond the Classical Biginelli Reaction. *Synthesis* 2010:3943-53.
- [32] Dutta M, Gogoi J, Shekarrao K, Goswami J, Gogoi S, Boruah R. Simple Ultrasound-Assisted Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one and 3,4-Dihydropyrimidine-2(1H)-thione-Fused Steroidal Derivatives by a Three-Component Reaction. *Synthesis* 2012;44:2614-22.
- [33] Leonard NM, Wieland LC, Mohan RS. Applications of bismuth(III) compounds in organic synthesis. *Tetrahedron* 2002;58:8373-97.
- [34] Reddy YT, Rajitha B, Reddy PN, Kumar BS, Rao VP. Bismuth subnitrate catalyzed efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: An improved protocol for the Biginelli reaction. *Synthetic Communications* 2004;34:3821-5.
- [35] Chari MA, Shobha D, Kumar TK. Bismuth (III) nitrate catalyzed one-pot synthesis of 3,4-dihydro-pyrimidin-2-(1H)-ones: an improved protocol for the Biginelli reaction . *Arkivoc* 2005;xv:74-80.
- [36] Gangwar N, Kasana VK. 3,4-Dihydropyrimidin-2(1H)-one derivatives: Organocatalysed microwave assisted synthesis and evaluation of their antioxidant activity. *Medicinal Chemistry Research* 2012;21:4506-11.
- [37] Liang B, Wang X, Wang J-X, Du Z. New three-component cyclocondensation reaction: microwave-assisted one-pot synthesis of 5-unsubstituted-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones under solvent-free conditions. *Tetrahedron* 2007;63:1981-6.
- [38] Banik BK, Reddy AT, Datta A, Mukhopadhyay C. Microwave-induced bismuth nitrate-catalyzed synthesis of dihydropyrimidones via Biginelli condensation under solventless conditions. *Tetrahedron Letters* 2007;48:7392-4.

- [39] Zhan HW, Wang JX, Wang XT. Solvent- and catalyst-free synthesis of dihydropyrimidinethiones in one-pot under focused microwave irradiation conditions. *Chinese Chemical Letters* 2008;19:1183-5.
- [40] Figueroa-Valverde L, Diaz-Cedillo F, Garcia-Cervera E. A Facile Synthesis of Dihydropyrimidine-Testosterone-Succinate. *Asian Journal of Chemistry* 2012;24:649-52.
- [41] Figueroa-Valverde L, Diaz-Cedillo F, A. C-L. An easy synthesis of progesterone-dihydropyrimidine derivative. *International Journal of PharmTech Research* 2009;1:1718-20.
- [42] Chang R. *Chemistry*. 8th ed. Mc Graw Hill; 2005.
- [43] Caddick S, Fitzmaurice R. Microwave enhanced synthesis. *Tetrahedron* 2009;65:3325-55.
- [44] Pathak P. Microwave-assisted synthesis of some novel 1,4-dihydropyrimidine derivatives of biological interest. *Arkivoc* 2006;(xvi):160-7.
- [45] Reddy YT, Reddy PN, Kumar BS, Rao GVP, Rajitha B. Bismuth oxide perchlorate catalysed efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: An improved high yielding protocol for the Biginelli reaction. *Indian Journal of Chemistry* 2005;44B:1304-6.

Capítulo 2- Farmácia Comunitária

2.1. Introdução

Nos dias de hoje a farmácia comunitária é muito mais que um simples local de dispensa de medicamentos, é um local onde se prestam e promovem cuidados de saúde que visam sempre maximizar o bem-estar do utente. Sendo as farmácias comunitárias locais de prestação de saúde e estando acessíveis à população e sempre disponíveis, tornam-se cada vez mais um local privilegiado para a resolução dos mais variados problemas inerentes à saúde de cada um.

Assim o farmacêutico tem um importante e preponderante papel no dia-a-dia da farmácia comunitária, como principal agente na busca de um incremento da saúde pública.

Esta profissão é um constante desafio devido às constantes mudanças e nutrida de imensa responsabilidade, necessitando o farmacêutico de se manter em formação por forma a prestar o melhor e mais rigoroso aconselhamento possível.

O estágio curricular no qual se baseia o presente relatório foi por mim realizado na Farmácia Modelar durante o período de 4 de Fevereiro a 21 de Junho, e pretende-se assim a descrição das tarefas realizadas neste período, assim como a caracterização do funcionamento da mesma e o papel do farmacêutico como especialista do medicamento e agente de saúde pública.

2.2. Organização da farmácia

2.2.1. Localização da farmácia

A Farmácia Modelar encontra-se localizada na freguesia do Teixoso, concelho da Covilhã.

O horário de funcionamento é das 9h às 19:30h com interrupção para almoço das 13h às 14:30h, durante a semana, sendo que ao sábado funciona das 10h às 13h e no domingo das 10h às 12h.

A farmácia pode abrir fora do horário de funcionamento normal para atender utentes em casos urgentes, estando afixado o número de telefone que devem contactar para esse efeito. Nestas situações as farmácias podem cobrar para além do preço de venda ao público dos medicamentos, um acréscimo no pagamento no valor máximo de € 2,50 por utente, salvo se se tratar da dispensa de medicamentos prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior.

2.2.2. Instalações

Sendo a farmácia comunitária, privilegiada pela sua acessibilidade à população, um dos principais postos de contato com o sistema da saúde cujo objetivo principal será prestar os melhores cuidados de saúde à comunidade, torna-se importante a existência de instalações, equipamentos e fontes de informação adequadas para que haja assim o cumprimento das funções a que a farmácia comunitária se predispõe.

Assim, a farmácia garante a acessibilidade a todos os potenciais utentes sejam eles crianças, idosos ou cidadãos portadores de deficiência, visto encontrar-se instalada ao nível da rua não existindo portanto obstáculos ao acesso dos utentes (1).

O aspeto exterior da farmácia é facilmente visível e identificável possuindo um símbolo com cruz verde, assim como uma placa exterior com o nome da farmácia e do seu diretor técnico, como regulamentado no DL nº 307/2007, de 31 de Agosto (2). Encontra-se também divulgado e de forma visível o horário de funcionamento da farmácia e o número de telefone que se deve contactar caso seja necessária a dispensa de medicamentos com urgência fora do horário de funcionamento estipulado para a farmácia.

Quanto ao espaço interior, este é profissional e calmo proporcionando uma comunicação ótima e eficaz com os utentes, estando adequadamente iluminado e ventilado.

A farmácia possui, de acordo com o regulamentado no anexo I da Deliberação nº 2473/2007, de 28 de Novembro (3), as seguintes áreas funcionais:

1. **Área de atendimento ao público** - espaço amplo no qual se presta o atendimento individual aos utentes, existindo quatro locais de atendimento distintos devidamente informatizados, tendo uma zona de espera contígua com cadeiras disponíveis para os utentes e/ou acompanhantes; aqui pode observar-se também uma placa com a identificação da farmácia bem como o seu diretor técnico, com o respetivo alvará, e a informação relativa à existência de livro de reclamações (1). Nesta área encontram-se expositores com medicamentos de dermocosmética, estando estes acessíveis aos utentes, assim como outros medicamentos não sujeitos a receita médica que conseguem ser visualizados pelos utentes para uma melhor identificação e escolha dos mesmos.
2. **Área de armazenamento**- área composta por prateleiras onde se encontram armazenados os medicamentos e todos os outros produtos farmacêuticos.
3. **Área de receção de encomendas**- este espaço é reservado essencialmente para gestão de encomendas quer seja o seu envio ou a sua receção, contacto com os

armazenistas, assim como realização e gestão de devolução de produtos. Encontra-se equipada com um computador ligado a um leitor ótico de códigos de barras, e é também neste computador que se encontra ainda instalado o programa informático SIFARMA clássico para consultar informação anterior à instalação da versão mais atual do mesmo. Existe igualmente neste espaço um frigorífico para armazenamento de medicamentos, prateleiras de armazenamento temporário de faturas referentes à gestão de encomendas, e uma secretária onde é realizada a conferência de receituário.

4. **Laboratório** - espaço reservado à preparação de manipulados farmacêuticos. É composto por um balcão, um lavatório, exaustor e armários. Nestes encontram-se as matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados, material para a embalagem e rotulagem, material para a manipulação em laboratório, nomeadamente espátulas, almofarizes, placa de vidro, balança digital analítica, entre outros.
5. **Escritório** - local reservado para trabalho administrativo essencial para o bom funcionamento da farmácia, sendo utilizadas estantes deste espaço como arquivo de toda a documentação exigido por lei e como biblioteca da farmácia.
6. **Gabinete de atendimento personalizado ao doente**- destinado à prestação de cuidados de saúde, nomeadamente determinação de parâmetros bioquímicos como a glicémia, colesterol total, ácido úrico e triglicéridos, ou outros cuidados que requeiram um atendimento personalizado. O gabinete garante a adequação de condições de privacidade e conforto ao utente. Este local serve também como local de armazenamento os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes.

7. Instalações sanitárias

2.2.3. Recursos Humanos

Os recursos humanos são sem dúvida alguma a parte mais importante e componente essencial do bom funcionamento da farmácia. São os responsáveis pela criação de um laço com o utente que o faz regressar à mesma farmácia, sendo este laço um fator cada vez mais preponderante na fidelização dos utentes.

A principal responsabilidade do farmacêutico e de todos os trabalhadores da farmácia é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança, aconselhando sempre sobre o uso racional do medicamento e monitorização da terapêutica dos doentes. Todos devem assegurar incessantemente a máxima qualidade na prestação dos diversos cuidados de saúde, respeitando sempre os princípios éticos presentes no código deontológico (1).

As funções específicas dos farmacêuticos são então atendimento e esclarecimento aos utentes, monitorização da sua terapêutica, preparação e validação de manipulados farmacêuticos, contacto com outros profissionais de saúde, controlo de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, verificação de receituário e gestão de produtos farmacêuticos. Para que a informação passada aos utentes seja a mais correta e mais atualizada possível, e para exercer a profissão da melhor forma possível, o farmacêutico deve manter-se sempre em aprendizagem, estando continuamente em formação (1).

O quadro técnico da farmácia é assim composto por dois farmacêuticos, um deles diretor técnico e o outro farmacêutico adjunto, dois técnicos auxiliares de diagnóstico, um contabilista e uma auxiliar de limpeza.

Segundo a legislação em vigor compete ao diretor técnico no exercício da sua atividade, assumir a responsabilidade pela execução de todos os atos farmacêuticos praticados na farmácia, cumprindo e fazendo cumprir as regras referentes ao exercício da atividade farmacêutica, nomeadamente:

- a. Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos;
- b. Promover o uso racional do medicamento;
- c. Assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados;
- d. Garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação;
- e. Garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança;
- f. Assegurar que a farmácia dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos;
- g. Zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene;
- h. Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica;
- i. Assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos no Regime Jurídico das Farmácias de Oficina e na demais legislação reguladora da atividade farmacêutica (2).

Ao farmacêutico adjunto para além das suas funções como farmacêutico, deve auxiliar o Diretor Técnico no cumprimento das suas tarefas sempre que necessário, bem como de o substituir aquando da sua ausência. (1,2)

Aos Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica cabe a execução das demais atividades praticadas na farmácia, sob a supervisão farmacêutica, nomeadamente a função de enviar, receber e gerir as encomendas feitas aos fornecedores, proceder ao correto armazenamento dos medicamentos e controlar prazos de validade (1).

Na FM toda a contabilidade desta está a cargo e é da responsabilidade do contabilista.

A auxiliar de limpeza efetua a limpeza das instalações e equipamento da FM, diariamente, de acordo com o indicado pelo DT ou TDT.

Na FM dá-se preferencialmente aos farmacêuticos a tarefa de atendimento dos utentes e medição de parâmetros bioquímicos, estando estes preparados para realizar outra qualquer tarefa. Assim como os TDT atuam preferencialmente na parte logística, mas sempre que necessário estão aptos para coadjuvar os farmacêuticos no atendimento ao público e as demais tarefas dos farmacêuticos.

2.2.4. Equipamentos Gerais e Específicos da Farmácia

A FM garante a disponibilidade de todo o material necessário à sua atividade, sendo que o DT deve garantir que todo o material existente na farmácia esteja em perfeitas condições e que cumpra o desempenho requerido (1).

Então os equipamentos gerais disponíveis na farmácia são equipamentos informáticos, ar condicionado, impressora/fax, telefones; no que diz respeito a equipamentos específicos estão disponíveis o *software* SIFARMA 2000, material de laboratório, aparelho de análise de níveis de colesterol, triglicéridos, ácido úrico e aparelho medidor dos níveis de glicémia, aparelho para medição da tensão arterial e pulsação, e aparelho para medição de altura, peso e IMC. Existem ainda equipamentos que permitem a monitorização da humidade e temperatura na farmácia.

Todo o equipamento deve ser alvo de manutenção e validação periódica (1).

2.2.5. Aplicação informática

Os recursos informáticos são de extrema importância e relevância no desempenho e prestação de serviços no dia-a-dia de uma farmácia comunitária, permitindo a correta gestão dos mais diversos dados, havendo portanto uma menor quantidade de erros, poupando-se tempo na parte burocrática, tempo esse que pode ser dedicado aos utentes, melhorando a qualidade do atendimento prestado aos mesmos.

Na FM é utilizado o *software* SIFARMA 2000, da ANF, encontrando-se o servidor principal na zona de receção de encomendas, ao qual estão ligados quatro terminais existentes na zona de atendimento, tendo todos eles acoplados um leitor ótico e uma impressora fiscal. No computador dedicado maioritariamente à gestão de encomendas pode ainda aceder-se ao *software* SIFARMA clássico, utilizado para aceder a todo o tipo de histórico de informação, quer seja de fichas de clientes, histórico de compras/vendas, etc., visto a utilização do

SIFARMA 2000 ser ainda recente e alguma da informação não ter migrado de uma versão para a outra na atualização do programa.

O programa SIFARMA 2000 permite:

- Efetuar atendimentos corretamente;
- Realizar encomendas corretamente;
- Rececionar encomendas através de leitura ótica e correção de preços, prazos de validade e inserção de bónus;
- Gerir o receiptuário para as entidades (emissão de Lotes com relevo a repetições e seleção);
- Edição de receitas e modo de reimpressão dos respetivos documentos;
- Gestão de *stocks* (listagem que servirá de suporte para controlo das validades);
- Gestão de caixa (verificação dos valores líquidos em caixa por operador para sua conferência).

O acesso ao programa está reservado apenas aos funcionários da FM tendo cada operador um número a ele reservado protegido com palavra passe, assegurando-se assim a confidencialidade dos dados e segurança da informação, bem como a rastreabilidade de uma determinada atividade por operador.

O *software* é periodicamente atualizado ou é-lhe introduzida nova informação, de acordo com as diretrizes do INFARMED, fazendo com que a lei seja sempre cumprida.

Todos os computadores da FM possuem ligação à internet, permitindo a consulta rápida de assuntos relacionados com a prática farmacêutica, nomeadamente circulares do INFARMED, pesquisa rápida e detalhada de RCM de medicamentos, e mais recentemente podemos através do *site* próprio disponibilizado pelos vários fornecedores saber imediatamente a disponibilidade de um determinado produto no armazém, informando-se prontamente o utente quando poderá ter acesso ao produto requerido.

2.3. Informação e Documentação Científica

Numa sociedade em que se assiste cada vez mais ao crescimento exponencial da introdução no mundo farmacêutico de novos medicamentos e produtos farmacêuticos, assim como a constante atualização de conhecimento científico, é necessário que o farmacêutico se mantenha em constante aprendizagem, por forma a poder satisfazer as necessidades dos utentes prestando-lhe a melhor e mais completa informação possível.

Torna-se ainda mais importante a consolidação de conhecimentos por forma a fazer com que os utentes mantenham a confiança na profissão farmacêutica e mesmo em termos de saúde pública, já que por vezes o farmacêutico é o único profissional de saúde contactado quando o doente pretende encontrar solução para um determinado problema de saúde.

Assim na biblioteca da FM encontram-se disponíveis as publicações obrigatórias como o Prontuário Terapêutico, Formulário Galénico Português e Farmacopeia Portuguesa VIII. Além destas encontram-se ainda o Índice Nacional Terapêutico e circulares informativas periódicas. Existem também algumas estruturas de apoio: o Centro de Informação de Medicamentos (CIM) e o Centro de Informação sobre Medicamentos (CEDIME) pertencente à ANF (Associação Nacional de Farmácias).

Uma ferramenta muito importante nos dias de hoje é a internet, que permite um acesso fácil e rápido a todo o tipo de informação. Por isso, existem várias páginas com uma importância relevante na procura dessa informação na prática diária farmacêutica, nomeadamente:

- www.infomed.pt;
- www.anf.pt;
- www.ordemfarmaceuticos.pt;
- www.infarmed.pt.

2.4. Medicamentos e outros Produtos de Saúde

2.4.1. Definição de conceitos

De acordo com o estatuto do medicamento (4) define-se:

Medicamento: “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”;

Medicamento genérico: “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bio equivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”;

Fórmula magistral: “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado”;

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”;

Substância psicotrópica: “é a substância química que age principalmente no sistema nervoso central, onde altera a função cerebral e temporariamente muda a percepção, o humor, o comportamento e a consciência”;

Estupefaciente: “qualquer substância que atue no sistema nervoso, que tenha capacidade de provocar analgesia, sono ou inconsciência e cujo uso prolongado provoque dependência”.

Os medicamentos considerados estupefacientes encontram-se listados nas tabelas em anexo ao Decreto-lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (5).

É importante ainda distinguir Medicamentos de Produtos de Saúde, já que apesar de existirem à venda na farmácia e serem importantes no auxílio da terapêutica, existem diferenças ao nível do regime jurídico, visto que o medicamento dada a sua natureza está sujeito a legislação específica.

2.4.2. Gamas De Produtos De Saúde Disponíveis Na Farmácia

- a) Medicamentos em geral: formas farmacêuticas e classificação farmacoterapêutica;
- b) Medicamentos genéricos;
- c) Psicotrópicos e estupefacientes;
- d) Preparações officinais e magistrais;
- e) Produtos fitoterapêuticos;
- f) Produtos dietéticos e para alimentação especial;
- g) Produtos cosméticos e dermo farmacêuticos;
 - i. Produtos capilares
 - ii. Produtos de higiene corporal
 - iii. Cuidados específicos para bebés
 - iv. Produtos dermatológicos
 - v. Produtos para cuidado específico da mulher grávida
 - vi. Dermocosmética de marcas específicas, gamas de cuidados gerais (Vichy, Uriage, Avène, etc.)
 - vii. Produtos solares
 - viii. Cuidados do pé
 - ix. Cuidados das mãos e unhas
 - x. Higiene íntima feminina
 - xi. Cuidados de higiene oral
 - xii. Outros
- h) Dispositivos médicos;
- i) Medicamentos e produtos de uso veterinário.

2.5. Aprovisionamento e Armazenamento

2.5.1. Aprovisionamento

2.5.1.1. Gestão de encomendas

De acordo com o consumo diário/mensal ou sazonal cada medicamento ou produto farmacêutico, tem definido na sua ficha de produto no *software* SIFARMA o nível máximo e mínimo de *stock*, para que assim se possa evitar rutura de *stock* bem como a existência de um número exagerado de um determinado produto. Assim quando o nível mínimo do produto existente na farmácia é atingido esse produto cai diretamente na encomenda diária, sendo depois encomendada a quantidade de produto para atingir esse valor mínimo, ou um número superior conforme a procura. Na FM segue-se a política de encomenda diária para a maioria dos produtos por forma a evitar acumulação de produtos, evitar que sejam ultrapassados os prazos de validade, e evitar a existência de prejuízo económico.

Os níveis máximos e mínimos dos produtos existentes na farmácia não são completamente fixos, podendo ser alterados conforme a procura seja maior ou menor, por exemplo, no inverno é natural que os níveis de *stock* para antigripais ou vacinas para gripe sejam aumentados em relação ao *stock* no verão, assim como os anti-histamínicos são encomendados em maior numero na altura da primavera.

Da mesma forma produtos que, por exemplo, já não se vendam há muito tempo ou que os últimos que se adquiriram tenham sido devolvidos por o prazo de validade ter sido ultrapassado podem deixar de se encomendar abatendo-se o produto da encomenda diária e simultaneamente pôr o nível de *stock* máximo e mínimo a zeros.

É crucial portanto que quem faça a encomenda tenha consciência deste facto, analisando diariamente os consumos verificados para se encomendar de uma forma inteligente.

Logo aquando do atendimento pode e deve ter-se o cuidado de alterar os níveis de *stock* máximo e/ou fazer-se uma encomenda forçada no momento em que um utente requer um qualquer produto que nunca tenha existido na farmácia ou que já não haja há bastante tempo e tenha o *stock* máximo e mínimo a zero, para que caia diretamente na encomenda diária, podendo assim fornecer o produto ao utente no dia que lho foi prometido.

O programa informático permite fazer uma encomenda manual de determinados produtos que, por exemplo, não caiam na encomenda diária ou de produtos que são encomendados diretamente aos laboratórios. Todas as encomendas, feitas através do *software* SIFARMA, após conferidas e aprovadas são transmitidas diretamente ao fornecedor ou enviadas para papel.

Pode ainda em casos específicos fazer-se encomendas pela internet, ou pelo telefone para tentar obter produtos que se encontrem esgotados ao nível dos armazenistas.

A compra de medicamentos é, preferencialmente, feita a armazenistas de distribuição visto estes serem empresas que, negociando diretamente com os laboratórios, conseguem obter preços mais competitivos e favoráveis, relativamente àqueles que seriam obtidos por um só indivíduo.

A aquisição de medicamentos e produtos é feita na FM a três armazenistas principais: a Plural, a OCP e a Alliance Healthcare, existindo ainda outros fornecedores para produtos da farmácia mais específicos. A seleção de fornecedor prende-se com critérios como a proximidade em relação à localização da farmácia, condições da entrega, preço praticado e possíveis bonificações, e qualidade dos serviços disponibilizados, por exemplo aquando da realização de reclamações ou consulta para resolução de questões técnicas.

Existe ainda a opção de encomenda diretamente aos laboratórios que produzam um determinado produto quando este se encontre esgotado ao nível dos três fornecedores, e ainda, quando se justifica a aquisição de grandes quantidades de medicamentos de um laboratório específico.

2.5.1.2. Receção De Encomendas

Todas as encomendas que são efetuadas têm de ser devidamente rececionadas. Na FM as encomendas são realizadas duas vezes por dia, uma no fim da manhã outra no fim do dia, sendo rececionadas de manhã e no início da tarde respetivamente. Podem ser efetuadas encomendas a um fornecedor apenas, a dois em simultâneo ou até mesmo aos três, conforme houver necessidade.

Aquando do envio da encomenda ao fornecedor o programa SIFARMA gera automaticamente um “ficheiro” para a sua receção com o número da encomenda, o seu fornecedor e a data da encomenda. Para rececionar então a encomenda primeiro é necessário inserir o número da guia da fatura enviada por cada encomenda e o valor total dessa mesma fatura. A entrada dos produtos na aplicação informática é realizada através da leitura ótica do código de barras. Existem vários parâmetros que devem ser verificados na receção nomeadamente se as embalagens vêm todas em perfeitas condições para serem cedidas, se o número de embalagens faturadas coincide com o número que foi realmente enviado, o prazo de validade de cada produto, que deve ser alterado caso o *stock* na farmácia desse produto seja zero ou caso o produto que esteja a ser rececionado naquele momento tenha um prazo de validade inferior àqueles que se encontram na prateleira, para assim se fazer um controlo rigoroso dos prazos de validade logo na entrada dos produtos na farmácia.

Os produtos que requerem armazenamento no frio vêm em contentores térmicos especiais e devem ser os primeiros a ser rececionados e armazenados para evitar ao máximo o contacto com temperaturas superiores às necessárias para a estabilidade do produto ser garantida.

No fim de todos os produtos enviados estarem na folha informática de receção deve então conferir-se o PVP dos medicamentos sujeitos a receita médica bem como os PVF.

Caso se detete alguma não conformidade na receção da encomenda devem ser feitas reclamações aos fornecedores. Por exemplo, quando são enviados produtos a mais ou com um prazo de validade demasiado curto faz-se uma nota de devolução ao fornecedor, ou quando o PVP estiver mal marcado requer-se a devolução da diferença através de uma nota de crédito.

No que diz respeito aos MEP recebidos estes têm de vir sempre acompanhados de um Documento de Requisição em duplicado assinados pelo responsável pelo envio. Uma via é assinada e carimbada pelo diretor técnico e reenviada ao fornecedor enquanto a outra é arquivada na farmácia durante 3 anos. O próprio programa informático guarda o número da guia da fatura da encomenda em que foram recebidas MEP ou benzodiazepinas. As matérias-primas recebidas vêm sempre acompanhadas pelo respetivo boletim de análise, garantindo assim que se cumprem as exigências requeridas na monografia da MP, assegurando a qualidade e segurança da mesma (6).

No fim da receção as guias de remessa/faturas ficam arquivadas por fornecedor para posterior comparação com o resumo das faturas que o fornecedor envia à FM mensalmente. O recibo é arquivado juntamente com o resumo das faturas obrigatoriamente durante 3 anos.

2.5.1.3 Preços

Como referido anteriormente quando se receciona uma encomenda é necessário atualizar o PVF de cada medicamento e a margem de lucro para a farmácia é automaticamente ajustada. No Anexo I encontram-se referidas as margens regressivas aplicadas aos preços dos medicamentos.

Para os medicamentos de venda livre a margem de lucro é, dentro de certos limites, livre para a farmácia, sendo neste caso a farmácia que decide o PVP dos medicamentos de venda livre, procedendo-se à marcação desse preço na embalagem aquando da receção da mesma.

No período em que realizei estágio houve uma alteração na formação dos preços dos medicamentos comparticipados. Anteriormente o preço de venda dos medicamentos não coincidia com o PIC porque segundo a Portaria n.º 1041-A/2010, de 7 de Outubro (7), este preço sofria uma dedução de 6%, fazendo com que o PMA, que pode ser igual ou superior ao PVP, fosse inferior ao PIC. No dia 28 de Fevereiro de 2013 foi aprovada uma portaria (8) que revogou esta dedução de 6%. Assim o PVP dos medicamentos passa a coincidir com o PIC. Foi

dada às farmácias e aos armazenistas um período de 90 dias para escoarem ao preço antigo os produtos que ainda se encontravam em *stock*.

Devido a este fato torna-se necessário redobrar a atenção na conferência dos preços dos medicamentos quando se faz a sua receção para que os preços praticados sejam os permitidos por lei e que desta mudança de preços não advenha prejuízos económicos.

2.5.1.4 Controlo Dos Prazos De Validade

O controlo dos prazos de validade é um parâmetro fundamental na gestão de produtos em qualquer farmácia, pois assim pode evitar-se a cedência de produtos com a validade já expirada ou produtos com um prazo de validade que expire a duração do tratamento ou utilização do produto, não se garantindo dessa forma a total segurança na utilização do produto. Tal como explicado anteriormente a validade de cada produto é controlado logo no momento da sua receção sendo prontamente introduzida no sistema informático, atualizando-se prontamente este parâmetro na ficha do produto.

Posteriormente, no início de cada mês é emitida uma lista de produtos cujo prazo de validade expira nos dois meses seguintes. O diretor técnico procede então à conferência dos prazos de validade dos produtos presentes nessa lista, e se estes coincidirem com o impresso na embalagem do produto este é retirado da prateleira, e caso a validade seja superior procede-se à sua correção e atualização no sistema informático com a data mais curta existente em *stock*.

Os produtos com o prazo de validade a expirar nos próximos três meses são colocados num local de armazenamento à parte, pois podem ainda ser vendidos caso a duração do tratamento não ultrapasse o prazo de validade.

Caso não sejam escoados procede-se à sua devolução ao armazenista ou laboratório conforme o produto em questão.

2.5.1.5. Devoluções

As situações em que se tem de realizar devolução de produtos são as seguintes (9):

- Devolução por prazo de validade expirado;
- Devolução por divergências diárias;
- Devolução de produtos de acordo com circulares

- ✓ Durante o estágio foi necessário proceder à recolha de produtos de lote da substância Olanzapina 2,5 mg bem como Aceclofenac 100mg do laboratório Mylan e Germed como indicado por circular emitida pelo INFARMED.

Para se proceder à devolução de um determinado produto tem de se emitir uma nota de devolução ao armazenista que forneceu o produto onde se inclui o código do produto, o seu nome, o motivo da devolução e a data e número da guia da fatura onde esse produto veio faturado.

A nota de devolução é impressa em duplicado ambas acompanhando o produto para o fornecedor. O produto é então devidamente acondicionado e identificado como sendo para devolver.

O armazenista ou laboratório após a análise da nota de devolução, dependendo de cada situação, pode enviar um produto igual àquele que foi devolvido ou emitir uma nota de crédito (o mais comum, em casos em que os prazos de validade são ultrapassados) na qual o produto vem identificado pelo número de devolução com o valor total ou parcial desse mesmo produto. Também pode acontecer que a devolução do produto não seja aceite, e aí o produto devolvido à farmácia, sendo considerado uma quebra, com o respetivo prejuízo que daí resulta.

Estes resultados das notas de devolução podem e devem ser todos regularizados através do *software* informático, na secção específica para este efeito.

2.5.2. Armazenamento

2.5.2.1. Disposição dos medicamentos

O armazenamento dos medicamentos na farmácia deve em primeiro lugar ser feito de forma a assegurar-se uma ótima e eficaz conservação dos mesmos e, não menos importante, de uma forma organizada para que o atendimento se torne mais rápido e direcionado.

Na FM os medicamentos e produtos farmacêuticos estão arrumados por forma farmacêutica, ou seja, existem zonas diferenciadas para cremes e pomadas, comprimidos e cápsulas, colírios e pomadas oftálmicas, supositórios e injetáveis, xaropes e soluções orais, gotas ou suspensões nasais, soluções, emulsões e pós de uso cutâneo, sistemas transdérmicos, granulados para suspensão oral. Existem ainda espaços reservados a produtos específicos como uma zona para produtos vaginais e anticoncepcionais, produtos do protocolo da diabetes, desinfetantes, compressas e pensos, medicamentos de uso veterinário, dispositivos ortopédicos, produtos de conservação abaixo de 8°C, medicamentos estupefacientes. Na zona

de atendimento encontram-se ainda os medicamentos de venda livre, produtos de cosmética e dermo farmacêuticos e produtos de higiene bucal.

No que diz respeito aos comprimidos e cápsulas orais existe uma separação consoante sejam de venda livre, medicamentos sujeitos a receita médica éticos e medicamentos genéricos.

Em todos os casos os medicamentos encontram-se armazenados por ordem alfabética de nome comercial ou DCI, no caso dos genéricos, depois por laboratório, dosagem, e finalmente quantidade de número de unidades por embalagem.

Os MEP por serem sujeitos a um controlo rigoroso estão armazenados numa área separada e isolada de todos os outros produtos e medicamentos, fora do alcance e da vista dos utentes.

Todos os produtos para os quais não haja espaço no local de armazenamento específico e disponível para acesso imediato no ato de dispensa, são armazenados numa prateleira específica e vão sendo colocados no seu sitio específico à medida que seja necessário.

O armazenamento dos produtos é feito tendo por base a regra *First in First out*, ou seja, primeiro escoam-se os produtos que já estão em *stock* há mais tempo. Contudo é preciso verificar sempre que se arrumam os medicamentos se o prazo de validade é de facto maior que o produto que se encontra na prateleira, visto haver casos em que os produtos adquiridos têm uma validade inferior aos que se encontram já na farmácia. Devido à grande oscilação de preços e à existência da Portaria n.º 91/2013, de 28 de fevereiro (8) é também necessário prestar muita atenção aos preços impressos na caixa, para que se disponham os produtos por forma a sair primeiro aquele produto com o preço mais antigo.

2.5.2.2. Controlo de Temperatura e Humidade

Tendo em conta que os prazos de validade são definidos após a extrapolação de resultados obtidos em estudos de estabilidade a longo prazo para temperaturas entre os 23 e 24°C (sensivelmente a temperatura ambiente em Portugal) e valores de humidade aproximadamente de 60 %, para que se garanta a estabilidade e integridade dos medicamentos, dentro do seu prazo de validade, estes devem ser rigorosamente mantidos num ambiente a esta temperatura e humidade. A exceção são os medicamentos que necessitam de ser conservados a menos de 8°C, sendo armazenados num frigorífico onde o ambiente é mantido abaixo dessa mesma temperatura.

Então na FM dispõe de termómetros e higrómetros que fazem a medição de temperatura e humidade, respetivamente, e aparelhos de ar condicionado que amenizam a temperatura, mantendo-a nos valores requeridos.

2.6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

2.6.1. Princípios Éticos

Como está indicado no artigo 1º do Código Deontológico da OF (10) “ O exercício da atividade do farmacêutico tem como objetivo essencial a pessoa do doente”, assim o farmacêutico deve centrar todas as suas atividades e reunir esforços para servir da melhor forma possível a pessoa do doente. O farmacêutico enquanto profissional mais próximo da população no que toca ao uso de medicamentos deve promover o seu uso racional, sendo por isso determinante a credibilidade e a competência com que presta um determinado serviço. Sendo uma profissão que acarreta portanto um elevado grau de responsabilidade, o farmacêutico tem o dever de zelar pela saúde do utente e da saúde pública, exigindo-se não só o conhecimento técnico e científico como também a ética e moral adequada à atividade farmacêutica, cumprindo-se assim as normas do Código Deontológico.

2.6.2. Comunicação com o utente

Em farmácia comunitária, mais que em outro ramo da profissão farmacêutica, é essencial e vital a forma como se comunica com o doente e a forma como lhe são prestados os serviços e a forma como este é tratado quando se dirige à farmácia. Cada vez mais o utente gosta de sentir-se bem recebido na farmácia, e ter vontade de se fidelizar naquela farmácia. Devemos ter sempre em mente que cada utente é único adotando a postura para cada individuo, dedicando-lhe atenção exclusiva e muita simpatia. É necessário adequar a linguagem e a abordagem a cada utente de acordo com a sua idade ou nível socioeconómico, garantindo a completa compreensão por parte do utente da informação transmitida.

Na FM a maioria dos utentes pertencem a uma faixa etária mais idosa por vezes procurando a farmácia não só para adquirirem os medicamentos, como também para exporem problemas de diversos assuntos vendo no farmacêutico uma pessoa que os possa ouvir.

É portanto necessário um atendimento com precaução e paciência pois esta população pode precisar de uma explicação mais exaustiva ou mais clara da utilização dos medicamentos. Nesta comunicação deve ter-se em especial atenção o tipo de linguagem usada, ou seja, deve abdicar-se dos termos mais técnicos que não seriam compreendidos pelo utente e passar a informação de uma forma mais “popular”, assegurando-se sempre que o utente compreende de facto as indicações dadas.

Antes de o utente sair da farmácia deve sempre inquirir-se se sabe realmente como tomar a medicação e disponibilizar-se para responder a qualquer questão, especialmente se a medicação é nova ou se, como acontece muito nos dias de hoje, o medicamento foi

substituído por um genérico ou se dentro dos genéricos o laboratório é diferente do último que o utente adquiriu, complementando com informações relativas a contraindicações, interações medicamentosas ou possíveis efeitos adversos.

Neste âmbito é muito comum escrever-se nas embalagens dos medicamentos a posologia habitual, promovendo o uso racional de medicamentos e a compliance à terapêutica para que o resultado terapêutico seja o esperado. Além das questões relativas à terapia medicamentosa o farmacêutico tem o dever de prestar informações relativas a medidas não farmacológicas a adotar para melhorar a condição do utente relacionada com uma determinada patologia.

Outro parâmetro que deve ser corretamente transmitido ao utente é a forma de conservação dos medicamentos que utiliza e, em alguns casos, o seu prazo de validade após abertura. Por exemplo, as insulinas e alguns colírios e vacinas devem ser conservados no frigorífico, bem como os xaropes que têm uma validade reduzida após a abertura da embalagem.

A promoção de uso racional de medicamentos passa também pela promoção de bons hábitos na toma de certos medicamentos, por exemplo: os antibióticos devem mesmo ser tomados até ao fim da embalagem, os medicamentos que são mais agressivos para a mucosa do estômago devem ser tomados após as refeições, informar quando for caso disso a toma do medicamento em jejum ou de estômago vazio, não parar a toma repentina de medicamentos do foro psicológico e desaconselhar automedicação principalmente em doentes polimedicados.

2.6.3. Farmacovigilância

O farmacêutico encontra-se numa posição privilegiada na cadeia dos profissionais de saúde na deteção de problemas relacionados com o uso de medicamentos, mais especificamente na deteção de reações adversas a medicamentos. O farmacêutico deve realizar farmacovigilância, sendo esta uma atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos (1).

O farmacêutico tem o dever de comunicar com celeridade as suspeitas de reações adversas de que tenha conhecimento e que possam ter sido causadas pelos medicamentos. Para proceder a esta notificação o farmacêutico deve preencher uma ficha de notificação de RAM que é posteriormente enviada ao INFARMED. Exemplo de ficha de notificação de RAM por profissionais de saúde no Anexo II.

2.6.4. VALORMED

Os medicamentos que por estarem fora do prazo de validade ou por já não serem usados pelos utentes devem ser tratados de uma forma especial, para que se diminua o impacto ambiental ou que a saúde pública seja prejudicada. Nesse sentido a FM tem um contrato com a VALORMED que fornece os contentores onde se podem colocar todos os medicamentos fora de uso. Esta entidade é responsável pela recolha destes e proceder à sua destruição da forma mais correta possível. Este contentor localiza-se na área de atendimento estando bem visível e de fácil acesso aos utentes. Quando este atinge a sua capacidade máxima é preenchida uma ficha onde se indica a data de recolha, o nome da farmácia e o peso do contentor, ficando o duplicado dessa ficha armazenado na farmácia. O farmacêutico tem assim um papel proactivo na educação dos utentes em relação a esta questão, promovendo a adesão a este tipo de programas, tentando-se assim dar um rumo correto à destruição dos medicamentos fora de uso.

2.7. Dispensa de Medicamentos

Segundo o manual de Boas Práticas para a Farmácia Comunitária (1), a dispensa de medicamentos define-se como “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, com o objetivo não só a assegurar o cumprimento da terapêutica como contribuir para o sucesso dessa mesma terapêutica e também evitar possíveis erros de medicação”.

Os medicamentos a serem dispensados na farmácia podem ser classificados em: MSRM, e dentro deste grupo podem ser comparticipados pelos diferentes organismos de saúde ou não comparticipados; e MNSRM que na sua maioria, se não a totalidade, não são comparticipados (4). Tendo em conta estes dois grupos de classificação devem ser dadas indicações especiais em cada um dos casos.

2.7.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica mediante prescrição médica

Segundo o estatuto do medicamento, define-se medicamento sujeito a receita médica como “medicamentos cujo uso sem vigilância médica ou em quantidades consideravelmente diferentes para um fim diferente àquele a que se destina possa constituir, direta ou indiretamente, um risco para a saúde do doente e ainda aqueles que se destinem a ser administrados por via parentérica” (4).

Por estas e por outras razões os medicamentos que se enquadram dentro deste grupo estão sujeitos a um controlo mais rigoroso e devem ser dispensados apenas mediante receita médica.

2.7.1.1. Receitas médicas

Durante o período em que realizei estágio na FM deparei-me com vários modelos de receita médica dentro das receitas informatizadas lidei com receitas de dois aspetos diferentes (Anexo III). Dispensei vários medicamentos prescritos em receitas manuais tendo visto dois tipos de vinhetas nelas presentes, porque existiram mudanças nestas impostas por lei (11).

As receitas médicas podem ser manuais desde que possuam a justificação respetiva, nas seguintes situações previstas por lei (11):

- a) Falência do sistema informático;
- b) Inadaptação fundamentada do prescriptor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional;
- c) Prescrição ao domicílio;
- d) Outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.

Então antes da cedência de MSRM, a receita médica deve ser validada por quem está a dispensar estes medicamentos, sendo que essa validação passa por verificar se todos os parâmetros estão conforme o exigido por lei, sob pena de o valor total participado da receita não ser reembolsado à farmácia.

Para validação da receita médica e dos parâmetros nela contidos, esta deve ter identificado o doente, o médico, o local de prescrição e a entidade responsável pela participação. No corpo da receita deve, primariamente, verificar-se se foi prescrito o número correto de medicamentos e/ou embalagens, já que na mesma receita apenas podem figurar quatro embalagens no máximo ou duas embalagens do mesmo medicamento, com exceção dos casos em que a embalagem do medicamento é unitária. É crucial verificar se a receita médica se encontra assinada pelo médico prescriptor e se ainda se encontra dentro do prazo de validade, que é normalmente 30 dias ou 6 meses no caso de receitas renováveis.

Quanto à descrição dos medicamentos a dispensar, desde a entrada em vigor da lei presente na Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de Maio, a prescrição deve ser feita por DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. A prescrição pode, excecionalmente, incluir o nome comercial do medicamento nas situações (11):

- a) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.;
- b) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;
- c) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.

Nestes casos deve vir referenciado no respetivo medicamento a exceção que a ele se aplica. A lei prevê ainda que para se aplicar esta exceção apenas se possa prescrever esse determinado medicamento e mais nenhum, ou seja, em termos práticos se numa receita médica tivermos um medicamento ao qual lhe estiver associado, por exemplo, “Continuidade de tratamento superior a 28 dias” e nessa mesma receita outro medicamento qualquer, a receita pode ser processada como se de prescrição por DCI se tratasse.

Durante o período que realizei o estágio raros foram os casos em que a lei era completamente cumprida por parte dos médicos, e mais em casos em que na farmácia poderia proceder como prescrição por DCI e dispensar o medicamento que o utente desejasse, muitas vezes essa receita era devolvida à farmácia, não lhe sendo entregue o valor de comparticipação da mesma.

Após a validação da receita podemos passar à dispensa, tendo o farmacêutico obrigação legal de dispensar o medicamento mais barato dentro do grupo homogêneo, a não ser que o utente exerça o direito de opção adquirindo o medicamento que desejar. Com a prescrição por DCI é sempre um desafio satisfazer a vontade dos utentes, visto a maioria querer adquirir a “caixa igual” àquela que já tomava e a maioria das vezes o médico não tem atenção a isso quando prescreve, ou o utente não sabe o nome do laboratório do medicamento genérico que toma, sendo que muitas vezes a única forma de o utente reconhecer o medicamento é pela cor e forma da embalagem do medicamento. Na FM os clientes habituais têm uma ficha de utente o que nos permite ver qual o medicamento exato que levou anteriormente, facilitando a dispensa.

O utente tem a opção de não adquirir todos os medicamentos prescritos na receita, contudo é sempre importante informar que a receita só pode ser processada uma vez.

No caso de não ser legível, em receitas manuais, ou não ser referido pelo prescritor o tamanho da embalagem deve ser cedida a mais pequena, o mesmo se passando em casos que a dosagem não seja perceptível devendo dispensar-se a mais pequena.

O farmacêutico deve ter sempre um espírito crítico na interpretação da receita tendo em conta fatores como a terapêutica concomitante do utente, as suas patologias, as suas necessidades e o seu nível socioeconómico, preocupando-se sempre primariamente com a pessoa do doente e o que é do seu melhor interesse.

Aquando da dispensa deve sempre certificar-se que o doente conhece e identifica os medicamentos e se sabe para que efeito os toma, isto porque em alguns casos o utente não sabe sequer o nome do medicamento, apenas para que efeito é, de uma forma muito geral, bem como a sua posologia. É essencial prestar informações sobre a medicação que se considere pertinente nomeadamente possíveis efeitos adversos, interações medicamentosas, a melhor altura do dia para a toma, se os alimentos interferem ou não com esta, a forma específica de armazenamento, caso seja aplicável.

Outros parâmetros a verificar no momento da cedência são o bom estado da embalagem, o prazo de validade e muito importante o preço indicado na embalagem e o dado pelo sistema informático, visto ainda se estar em fase de adaptação de uma lei de preços para a outra, conforme explicado anteriormente.

Informaticamente inserem-se então os medicamentos na quantidade certa, verifica-se o preço de cada embalagem, insere-se o plano de comparticipação, seguidamente o número da receita, código do local de prescrição e código do médico prescriptor. No verso da receita é impresso o código de barras de cada medicamento dispensado que seja comparticipado, o preço do medicamento, o preço de referência, o valor comparticipado e o valor a pagar pelo utente e no fim existe um espaço dedicado à assinatura do utente. Fica também na impressão a indicação do plano de comparticipação e o lote em que se insere a receita, a data do processamento da receita, o número da venda e o operador responsável pelo processamento da mesma. Logo após a dispensa faz-se uma primeira conferência da receita médica, sendo esta datada e assinada pela pessoa que processou a receita.

2.7.1.2. Dispensa de MEP

Os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes constituem um grupo de medicamentos sujeitos a um controlo rigoroso devido a poderem acarretar graves problemas de saúde quando administrados sem receita médica e a serem muitas vezes objeto de tráfico.

O seu regime jurídico é estabelecido pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (5) e suas alterações e Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro (12). A Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho estabelece as medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos.

As receitas médicas para dispensa de MEP são em aspeto igual a todas as outras receitas médicas, excetuando o caso das novas receitas médicas que começaram a ser utilizadas no

dia 1 de Abril, que têm no canto superior direito a sigla “RE” de receita especial. De referir ainda que neste tipo de receita médica apenas podem figurar MEP (5,8).

Após a inserção dos produtos no sistema informático aparece uma ficha que é necessário preencher com o nome do médico prescriptor, os dados do doente a quem se destina o medicamento, assim como os dados da pessoa que adquire o medicamento, nomeadamente o nome completo, a morada, o número de identificação e a idade.

No verso da receita a impressão é semelhante aos demais tipos de receitas médicas, a diferença é a impressão de um documento de psicotrópicos com todas as informações do medicamento dispensado, doente e adquirente do mesmo. Tira-se uma fotocópia que é anexada a este documento de psicotrópicos ficando arquivado na farmácia durante três anos (5).

A dispensa de MEP fica registada informaticamente e todos os meses é enviado ao INFARMED uma lista dos movimentos, devidamente carimbado e assinado pelo DT.

2.7.1.3. Dispensa de produtos ao abrigo de um protocolo

A Diabetes Mellitus é um problema de saúde com elevada prevalência no nosso país, e é essencial um controlo rigoroso dos valores de glicémia. Para isso criaram-se protocolos para os produtos como tiras de medição e lancetas. Estes produtos têm toda a participação fixa por parte do estado. A diferença em relação às restantes receitas é que nela apenas podem figurar produtos abrangidos pelo protocolo, e nas novas receitas a partir do dia 1 de Abril que estão identificadas com a sigla MDB - receita de produtos para o autocontrolo da diabetes mellitus, sendo processadas num organismo próprio de participação (DS).

2.7.1.4. Participação de Medicamentos

O regime de participação é um processo que permite ao utente pagar menos por um determinado medicamento. São diversos os organismos, regimes de participação sistemas e seguros de saúde que podem constar nas receitas médicas e é crucial saber como os identificar e inserir corretamente no sistema informático, para que o utente usufrua da participação a que tem direito, e à farmácia seja restituído o valor da percentagem de participação.

O regime de participação mais usual é o SNS sendo que o Decreto-Lei n.º48-A/2010, de 13 de Maio, alterado pelo Decreto-Lei n.º 106-A/2010, de 1 de Outubro, prevê a possibilidade de participação de medicamentos através de um regime geral e de um regime especial.

No regime geral de comparticipação, o Estado paga uma percentagem do preço dos medicamentos (90%, 69%, 37%, 15%) consoante a sua classificação farmacoterapêutica (Portaria n.º 924-A/2010, de 17 de Setembro, alterada pela Portaria n.º 994-A/2010, de 29 de Setembro e pela Portaria n.º 1056-B/2010, de 14 de Outubro).

O regime especial de comparticipação abrange patologias especiais como o próprio nome indica, permitindo ao utente adquirir medicamentos a um preço muito mais baixo. Toda esta informação se encontra descrita na tabela presente no Anexo IV.

Para além do SNS existem muitos outros organismos participadores: ADSE, ADME SAD/PSP, SBC, entre outros. No dia 1 de Abril segundo o Despacho n.º 4005/2012, de 18 de Março os organismos SAD-PSP, SAD-GNR, ADSE passam a ser processados como regime geral SNS.

Existem ainda regimes de comparticipação com complementaridade, ou seja, uma parte do valor do medicamento é paga por uma entidade e o restante é pago por outra. Nestes casos é necessário tirar cópia da receita médica por forma a ser enviada uma receita para cada organismo de comparticipação envolvido.

2.7.1.4.1. Regime de comparticipação especial- Lanifícios

Na zona da Covilhã, onde realizei o estágio, existe um regime de comparticipação especial em que os antigos ou atuais trabalhadores da Indústria dos Lanifícios têm direito ao reembolso do montante total referente a medicamentos sujeitos a receita médica, que sejam comparticipados.

Assim nestes casos quando numa receita são incluídos medicamentos não comparticipados, por exemplo, primeiro processa-se apenas os medicamentos que são comparticipados e imprime-se uma fatura com o nome da pessoa à qual pertence a receita, que se anexa às fotocópias das receitas referentes aos medicamentos presentes nessa mesma fatura. Os medicamentos não comparticipados, ou os não sujeitos a receita médica ou os produtos do protocolo da diabetes têm de ser processados à parte, visto estes não serem alvo de reembolso.

2.7.1.5. Medicamentos Genéricos e Preços de referência

«Preço de referência» é o valor sobre o qual incide a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos incluídos em cada um dos grupos homogéneos, de acordo com o escalão ou regime de comparticipação que lhes é aplicável;

«**Grupo homogéneo**» é o conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, dosagem e via de administração, com a mesma forma farmacêutica ou com formas farmacêuticas equivalentes, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado, podendo ainda integrar o mesmo grupo homogéneo os medicamentos que, embora não cumprindo aqueles critérios, integrem o mesmo grupo, ou subgrupo, farmacoterapêutico e sejam considerados equivalentes terapêuticos dos demais medicamentos que daquele grupo fazem parte.

2.7.1.6. Vendas Suspensas e a Crédito

Na FM existem ainda dois tipos de venda sem ser a venda “normal”. São elas a venda suspensa e a venda a crédito. Ambas se fazem apenas para clientes habituais e com ficha de utente na FM. A venda suspensa utiliza-se quando um utente precisa de medicamentos sujeitos a receita médica e não teve ainda consulta médica para conseguir obter receita médica. Estes medicamentos são de uso crónico e o utente não pode ficar sem os tomar, podendo ser prejudicial para a saúde do utente. Assim na FM dispensa-se o medicamento pretendido, fica registado na ficha do utente, existindo duas opções quanto ao pagamento, ou o utente não paga nada pagando só quando trazer a receita médica, ou paga o medicamento na totalidade sendo devolvida a diferença quando trazer a receita médica.

Nos dias de hoje com a atual crise nem sempre os utentes da FM têm dinheiro para pagar os medicamentos assim que os adquirem. Nesses casos faz-se uma venda a crédito que é depois regularizada assim que o utente puder.

2.7.2. Dispensa de MNSRM em Automedicação

Segundo o artigo 115º do estatuto do medicamento (4), medicamentos não sujeitos a receita médica são os medicamentos que não preencham qualquer das condições que definem os MSRM. Estes medicamentos são não comparticipáveis e encontram-se listados pelo INFARMED estando em constante atualização (13).

A automedicação é a utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (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 (14). Esta prática de automedicação deve ser restrita a certas situações as quais estão listadas e aprovadas por lei no Anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho, apresentadas no Anexo V.

A farmácia como a unidade de saúde mais próxima e acessível à população, onde o atendimento é rápido e realizado por profissionais nos quais as pessoas confiam, é o sítio preferencial para a procura de resolução de problemas de saúde menos graves, não se deslocando assim ao hospital ou ao centro de saúde, evitando as horas de espera ou o pagamento das consultas.

Nestas situações o farmacêutico deve inquirir o utente quais os seus sintomas e a sua duração, se já tomou alguma medida para a resolução do problema de saúde, se toma alguma medicação, se sofre de alguma patologia crónica, se tem alergia a algum medicamento. Caso o doente tome alguma medicação deve descartar-se a possibilidade de o problema de saúde ser relacionado com os medicamentos que toma, nomeadamente se poderá ser fruto de uma interação medicamentosa ou uma reação adversa a um medicamento. Os sintomas apresentados podem ser devidos a agravamento ou exacerbação de alguma patologia devendo esta possibilidade ser analisada.

Após a avaliação cuidada da informação dada pelo doente o farmacêutico deve decidir se o doente deve ser encaminhado ao médico, ou se o problema pode ser resolvido ao nível da farmácia. Se for possível então o farmacêutico assume a responsabilidade pela seleção do tratamento mais adequado a instaurar, que nunca deve interferir com terapêuticas concomitantes e garantir igualmente que a introdução de um novo produto não atenua sinais de algum tipo de situação clínica que possa ter necessidade de diagnóstico médico. Deve sempre aconselhar o doente sobre medidas não farmacológicas a adotar, e orientar o doente para o uso racional da terapêutica instituída, nomeadamente posologia, precauções, duração do tratamento.

É importante assegurar e reforçar a ideia de que caso o utente não veja melhoria dos sintomas ou mesmo se estes piorarem é necessário deslocar-se novamente à farmácia ou até mesmo procurar um médico.

2.8. Aconselhamento e Dispensa de outros Produtos De Saúde

A farmácia não é apenas um local de cedência de medicamentos, existindo um vasto leque de produtos de saúde, e, tal como para os medicamentos, devem ser usados corretamente e racionalmente, sendo que para isso o farmacêutico deve adotar um papel ativo no aconselhamento prestado aquando da utilização destes produtos.

2.8.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene

Segundo o artigo 2º do Decreto de Lei 296/98, 25 de Setembro entende-se por produto cosmético e de higiene corporal “qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em

contato com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto e ou proteger ou os manter em bom estado e ou de corrigir os odores corporais” (15).

Na FM está disponível uma vasta gama de produtos cosméticos e de higiene para as mais variadas indicações. Na maioria das vezes os utentes aquando da procura deste tipo de produtos já sabem o produto em concreto que querem adquirir, no entanto o farmacêutico deve ter a preocupação de inquirir para que efeito vai ser utilizado e confirmar que o produto requerido é de facto para o efeito desejado ou aconselhar sobre um outro produto que considere mais adequado, ou ainda identificar um problema de saúde que necessite de consulta médica. Como para os medicamentos sujeitos a receita médica, a venda deste tipo de produtos deve ser acompanhada de informações para um uso correto do produto bem como outro tipo de informações que ajudem na resolução da afeção apresentada pelo utente. Existem ainda casos raros em que estes produtos são prescritos em receita médica, sendo esta meramente informativa já que obviamente estes produtos não são comparticipados.

Todos os produtos pertencentes a esta classe são regulados e supervisionados pelo INFARMED, sendo este responsável por alertar as farmácias quando for detetada alguma não conformidade em um qualquer produto, podendo em último caso determinar a suspensão do mesmo (15).

2.8.2. Produtos Dietéticos para alimentação especial

Os produtos que pertençam a esta categoria são regulamentados pelo Ministério da Agricultura. Consideram-se géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, sendo adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo.

Estes alimentos são ainda inseridos em categorias e de acordo com a categoria em que estão inseridos são regulados por legislação específica.

Dependendo do tipo de produto e para a doença a que se destina, alguns destes produtos são comparticipados a 100% pelo SNS, conforme regulamentado pelo Despacho n.º 14319/2005 (2.ª série) (16), que determina a comparticipação do Estado nos produtos dietéticos destinados a doentes afetados de erros congénitos do metabolismo.

2.8.3. Produtos Dietéticos Infantis

A população pediátrica por ser uma população especial e mais exigente em termos nutricionais e que devido à existência de diversas condições naturais desta população necessita de cuidados redobrados no que toca à questão da alimentação. Assim existem produtos específicos na FM nomeadamente leites e papas que podem ser usados para a simples nutrição ou para colmatar alguma falha em termos de alimentação caso existam situações patológicas associadas.

De referir ainda que existe legislação específica a nível europeu que regulamenta este tipo de alimentação definindo parâmetros como a quantidade energética a ser fixada, teor proteico, lipídico, de glícidos, substâncias minerais e vitaminas.

2.8.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos)

A fitoterapia faz uso da parte ativa de certas plantas por forma a aliviar certos sintomas ou mesmo cura de certas patologias. Na FM é usual os utentes recorrerem a produtos fitoterápicos, sendo os mais utilizados os produtos para a obstipação (à base de Sene, Cáscara Sagrada), os ansiolíticos naturais (Valeriana), suplementos vitamínicos para ajudar a combater a fadiga mental e física (*Gingko biloba*, Ginseng), produtos de emagrecimento, entre outros.

O farmacêutico deve alertar que, apesar de serem uma ajuda ao bem-estar físico, os suplementos alimentares de qualquer tipo não substituem uma alimentação equilibrada, e devem estar cientes que cada vez mais se descobrem interações entre medicamentos e plantas ou mesmo casos em que determinadas plantas não são benéficas em certas patologias. Então antes de dispensar certos suplementos alimentares é necessário inquirir-se o utente acerca da medicação ou patologias e avaliar se existe a possibilidade de algum tipo de interação.

2.8.5. Medicamentos de Uso Veterinário

Segundo descrito pelo Decreto-Lei n.º 148/2008 (17), alterado pelo DL nº314/2009, de 28 de Outubro (18), entende-se por Medicamento de Uso Veterinário “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”.

Na FM diariamente são pedidos medicamentos pertencentes a este grupo, visto a FM localizar-se junto a zonas rurais. O farmacêutico deve ter um conhecimento amplo nesta área para poder satisfazer os pedidos dos utentes e aconselhar o correto uso nos animais para os quais o medicamento se destina. As situações que aparecem com mais frequência são pedidos de vacinas, desparasitantes para animais domésticos, medicamentos para diarreias, e variados tipos de infeções.

2.8.6. Dispositivos Médicos

Segundo Decreto-Lei nº 30/2003, de 14 de Fevereiro (19) entende-se por dispositivo médico 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:

- a. Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- b. Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- c. Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- d. Controlo da concepção.

Pertencentes a esta categoria de produtos na FM estão disponíveis os mais variados produtos desde ligaduras, adesivos, compressas, meias de compressão, pensos, fraldas, seringas, preservativos, testes de gravidez, tubos para algáliação, copos esterilizados para recolha de amostras para análise, medidores de tensão arterial e glicemia, entre outros.

2.9. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia

Nos dias de hoje a farmácia comunitária pretende prestar verdadeiros cuidados de saúde o mais completos possíveis, não sendo apenas um espaço para a cedência de medicamentos. Assim na FM são prestados esses cuidados de saúde nomeadamente a determinação de parâmetros antropométricos e de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Para a prestação destes cuidados deve assegurar-se que as condições de privacidade e confidencialidade são garantidas, para isso os testes são realizados numa sala específica.

Na FM são realizados testes de medição de IMC, pressão arterial, níveis de colesterol total, ácido úrico e triglicéridos, glicémia. Para estas medições deve garantir-se a utilização de aparelhos corretamente validados e calibrados.

Por norma quando o teste é invasivo, ou seja, quando é necessário recolher sangue para a medição, primeiro desinfeta-se a zona de recolha, normalmente um dedo, com a ajuda de algodão embebido em álcool. No final da medição todo o material utilizado é descartado num contentor próprio para o efeito, regista-se os resultados no cartão do utente com a identificação, data e hora da medição para que o seguimento da evolução do estado de saúde do utente seja mais facilmente acompanhado e monitorizado. É crucial que no fim de cada medição se ceda as informações necessárias para um melhor controlo dos níveis em questão, nomeadamente a adoção de estilo de vida saudável, medidas não farmacológicas ou questões relacionadas com a terapêutica instituída, ou ainda em casos mais urgentes o encaminhamento ao médico.

2.9.1. Determinação de Parâmetros Antropométricos

A obesidade e o excesso de peso estão a tornar-se numa epidemia a nível mundial, que está rapidamente a transformar-se num problema de saúde pública. Então é cada vez mais importante a monitorização dos valores antropométricos, nomeadamente o IMC, um marcador de gordura corporal, que permite classificar os adultos como tendo peso baixo, excesso de peso e obesidade (20). É calculado pela divisão do peso em kg pela altura em metros ao quadrado. Os valores de referência encontram-se listados na tabela abaixo.

Tabela 6- Classificação da obesidade no adulto em função do IMC e risco de co morbilidades (20).

Classificação	IMC (Kg/m ²)	Risco de Co morbilidades
Baixo peso	<18.5	Baixo (mas risco aumentado de outros problemas clínicos)
Variação normal	18.5 - 24.9	Médio
Pré-obesidade	25.0 - 29.9	Aumentado
Obesidade Classe I	30.0 - 34.9	Moderado
Obesidade Classe II	35.0 - 39.9	Grave
Obesidade Classe III	≥ 40.0	Muito grave

Na FM esta medição faz-se num aparelho digital que nos indica o peso, a altura e o IMC corporal.

2.9.2. Medição da Pressão Arterial

Segundo um estudo realizado em 2007, a Hipertensão Arterial é bastante prevalente em Portugal. E sabe-se também que este problema está associado ao desenvolvimento de patologias cardiovasculares. Assim, a HTA é o fator de risco modificável mais frequente (21), e o seu tratamento e controlo assume importância central nas estratégias preventivas das patologias cardiovasculares. O farmacêutico como profissional de saúde mais perto da população assume um papel crucial no controlo da HTA quer ao nível da monitorização dos valores, no aconselhamento na adoção de estilos de vida mais saudáveis, na adesão à terapêutica, contribuindo-se assim para a prevenção de complicações ao nível cardiovascular. Na FM a medição da pressão arterial é feita num aparelho digital automático que fornece valores de pressão sistólica, pressão diastólica e o número de batimentos cardíacos por minuto. Antes da medição é importante que o utente descanse durante uns minutos e é relevante questionar acerca da toma de cafeína ou realização de esforço físico significativo os quais podem interferir com os resultados.

Os valores de referência encontram-se na tabela abaixo.

Tabela 7- Valores de referência de pressão arterial (22).

<i>Classificação</i>	<i>Pressão sistólica (mmHg)</i>		<i>Pressão diastólica (mmHg)</i>
Normal	<120	e	<80
Pré hipertensão	120-139	ou	80-89
Hipertensão grau 1	140-159	ou	90-99
Hipertensão grau 2	≥160	ou	≥100

2.9.3. Medição da Glicémia Capilar

Tal como a hipertensão arterial a Diabetes Mellitus, especialmente a do tipo II, é uma doença muito prevalente na população portuguesa. Apesar de parecer inócua para a saúde e bem-estar caso não seja rigorosamente controlada, com o decorrer da doença podem acontecer complicações muito graves, nomeadamente lesões microvasculares, cataratas, etc. Logo para que estas complicações possam ser evitadas é essencial um controlo rigoroso dos níveis de glicémia, e a contínua informação e educação à população diabética por parte do farmacêutico.

Os níveis de glicose no sangue podem ser rapidamente determinados através do teste de glicémia capilar, um teste rápido simples e fiável. Para isso na FM existe um aparelho para esse efeito, no qual se introduz uma tira de medição onde se coloca uma pequena gota de sangue obtendo-se o resultado em cerca de 5 segundos. Os valores de referência no que diz respeito aos níveis de glicemia normais são os seguintes (23):

- Glicémia em jejum: inferior a 110 mg/ml
- Glicémia pós prandial: inferior a 140 mg/dl

Para se fazer o diagnóstico têm de se verificar os seguintes critérios (23):

- Glicémia de jejum ≥ 126 mg/dl
- ou
- Sintomas clássicos + Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl

Nota: Na ausência de hiperglicemia inequívoca, associada a sintomas clássicos, estes critérios devem ser confirmados num segundo tempo.

2.9.4. Medição de Colesterol Total e Triglicéridos

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar muitas medições do nível de colesterol total, o que demonstra a preocupação da população em geral com este problema de saúde, a dislipidémia. Níveis elevados de lípidos são a principal causa de problemas coronários e portanto o seu controlo é essencial para a sua prevenção.

A medição dos níveis de triglicéridos tem de ser feita obrigatoriamente em jejum, pois os resultados obtidos são extremamente afetados pela ingestão de alimentos. Este teste é requerido menos vezes, no entanto sempre que é realizado quase sempre os níveis se encontravam demasiado elevados.

Ambas as medições são feitas no mesmo aparelho, procedendo-se à recolha de sangue da mesma forma que no caso da medição de glicémia, sendo que as tiras de medição são, obviamente diferentes e o tempo de medição é mais demorado.

Os valores de referência para o colesterol total e triglicéridos encontram-se listados na tabela seguinte.

Tabela 8- Valores de referência para colesterol total e triglicéridos (24).

	Triglicéridos (mg/dL)	Colesterol Total (mg/dL)
Normal	<200	<150
Normal-alto	200-239	150-199
Elevado	≥240	200-499
Muito elevado		≥500

2.9.5. Determinação de valores de Ácido Úrico

A hiperuricemia, embora não tão prevalente, é uma condição que pode provocar ataques de gota, que se manifestam por inchaço e dores muito fortes nas articulações mais frequentemente nos pés, mãos e joelhos. Uma outra complicação mais grave de estados Hiperuricêmicos é a possível ocorrência de dano renal grave. Assim torna-se necessário a monitorização dos níveis de ácido úrico para que estas complicações possam ser evitadas. Na FM está disponível um aparelho digital que permite a medição rápida dos níveis de ácido úrico a partir, também, de uma gota de sangue.

Os valores de referência normais para níveis de ácido úrico (25) são:

- 3.1 - 7 mg/dl (homens)
- 2.5 - 5.6 mg/dL (mulheres)

2.10. Preparação de Medicamentos

Durante todo o período de estágio por mim realizado não tive oportunidade de observar a preparação de muitos medicamentos manipulados, visto que atualmente cada vez menos se produzem medicamentos em farmácia de oficina, em parte graças aos avanços das indústrias farmacêuticas no que diz respeito à produção de medicamentos.

Contudo ainda se verificam casos em que para uma determinada terapêutica é necessário a preparação de um medicamento manipulado específico pelo que a farmácia comunitária deve estar preparada e acondicionada para a preparação de medicamentos manipulados.

A prescrição e preparação de medicamentos manipulados encontra-se legislada pelo Decreto-lei nº 95/2004, de 22 de Abril (6) e são seguidas as Boas Práticas descritas na Portaria nº 769/2004, de 2 de Junho (26).

O laboratório é composto por superfícies lisas, cuja limpeza seja fácil e rápida, e deve ser adequadamente iluminado e ventilado. Neste local é onde ocorre a preparação, controlo, acondicionamento e rotulagem dos medicamentos manipulados, e é também aqui que se encontram para consulta a Farmacopeia e o Formulário Galénico atualizados, publicações obrigatórias e essenciais para a produção de medicamentos manipulados.

Segundo a Deliberação 1500/2004, de 7 de Dezembro (27) o material que é obrigatório figurar no laboratório da farmácia é o seguinte:

- Alcoómetro;
- Almofarizes de vidro e de porcelana;
- Balança de precisão sensível ao miligrama;
- Banho de água termostaticado;
- Cápsulas de porcelana;
- Copos de várias capacidades;
- Espátulas metálicas e não metálicas;
- Funis de vidro;
- Matrises de várias capacidades;
- Papel de filtro;
- Papel indicador pH universal;
- Pedra para a preparação de pomadas;
- Pipetas graduadas de várias capacidades;
- Provetas graduadas de várias capacidades;
- Tamises FpVII, com abertura de malha 180 µm e 355 µm (com fundo e tampa);
- Termómetro (escala mínima até 100°C);
- Vidros de relógio.

No que diz respeito as matérias-primas estas devem satisfazer as exigências da monografia respetiva de acordo com o regime jurídico dos medicamentos manipulados, e devem, preferencialmente, ser adquiridas a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED. A acompanhar as matérias-primas adquiridas deve vir um boletim de análise, o qual deverá incluir a indicação do número do lote da matéria-prima a que se refere. O farmacêutico deverá assegurar-se da qualidade das matérias-primas que utiliza. As MP são armazenadas em local próprio, na sua embalagem original, em armários protegidos da luz solar e com temperatura e humidade controladas (24).

A utilização de medicamentos manipulados pode consistir na preparação individual de um medicamento (fórmula magistral) destinado a um dado doente por prescrição do médico segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina; ou pode traduzir-se na utilização de um medicamento manipulado, preparado para vários doentes, (preparado oficial) realizada antecipadamente, sob a forma de preparação multidosada e distribuído em múltiplas embalagens para dose única (6).

A preparação e dispensa competem às farmácias, sob a direta responsabilidade do farmacêutico (4). Ao preparar um medicamento manipulado o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade da preparação observando as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina (26).

A preparação propriamente dita do medicamento manipulado inicia-se então com uma prescrição médica, feita no modelo normal tendo a indicação de MM - receita de medicamentos manipulados no canto superior da mesma. Para que possam ser comparticipados em 30% (28) os medicamentos manipulados têm que ser prescritos isoladamente, ou seja, a receita médica não pode conter outros medicamentos/produtos.

Os passos de preparação dos medicamentos manipulados devem ser registados na ficha de preparação, nomeadamente o controlo de qualidade efetuado, que deve satisfazer os requisitos da Farmacopeia Portuguesa, ou seja, deve proceder-se a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação das características organoléticas e ainda é conveniente efetuar os seguintes ensaios não destrutivos (26):

Tabela 9- Ensaios não destrutivos a efetuar na preparação de manipulados (26).

<i>Forma farmacêutica</i>	<i>Ensaio</i>
Formas farmacêuticas sólidas	Uniformidade de massa
Formas farmacêuticas semissólidas	pH
Soluções não estéreis	Transparência e pH

Os medicamentos manipulados no fim de preparados e devidamente acondicionados devem ser rotulados com (26):

- a) Identificação da farmácia, diretor técnico e contacto
- b) Forma farmacêutica
- c) Nome genérico
- d) Dosagem
- e) Composição
- f) Quantidade
- g) Volume de administração
- h) Data de preparação
- i) Prazo de validade
- j) Condições de conservação
- k) N° de lote
- l) Precauções e cuidados

O cálculo do PVP é regulado pela Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho (29) que estabelece que o preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é o resultado da aplicação da fórmula:

- (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) x 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.

2.11. Contabilidade e Gestão

Mensalmente, todo o receituário processado na farmácia durante aquele mês tem de ser enviado ao centro de conferências, onde cada receita vai ser conferida, ou seja, avalia-se se a receita está dentro das conformidades exigidas, e caso isso se verifique, o montante que é compartilhado por cada organismo é, posteriormente, restituído à farmácia.

Para que a percentagem compartilhada por cada organismo seja então reembolsada à farmácia é imprescindível que o processamento da receita coincida com a prescrição médica, nomeadamente nos parâmetros como validade da receita, assinatura do médico, regime de participação correto, medicamento dispensado na dosagem, forma farmacêutica, número de unidades corretos e justificação do farmacêutico caso tenha sido necessário.

Então aquando do processamento de cada receita e após a introdução do organismo de participação correspondente o SIFARMA 2000 atribui logo um lote e um número a cada receita, e no verso de cada receita é impresso o documento da faturação onde consta:

- Identificação da farmácia e DT
- Código do organismo participante
- Número, lote e série da receita
- Data e código do operador
- Código de barras identificativo da venda com a data de cedência
- Código de barras dos medicamentos dispensados com informação relativa à dosagem, forma farmacêutica e tamanho de embalagem
- Preço unitário de cada medicamento, o preço de referência, percentagem de participação, custo total e preço pago pelo utente

Durante o período em que realizei estágio o formato da impressão sofreu alterações, sendo a diferença mais proeminente o facto de uma versão para a outra ter passado a haver um código de barras identificativo da venda respetiva ao processamento daquela determinada receita (30). O exemplo do novo formato de impressão no verso da receita encontra-se no Anexo VI.

Logo no ato da dispensa, como já referido anteriormente, a receita é datada e assinada pela pessoa responsável pela cedência e neste momento é logo feita uma primeira conferência para que caso tenha ocorrido um erro ainda se possa alertar o utente e corrigir esse mesmo erro. Após esta primeira conferência depois da dispensa as receitas sofrem logo uma triagem, já que ao balcão separam-se as receitas por organismos de participação, ou seja, existe um local para receitas com código 01, outro para o 48, outro para DS, um local para receitas com regimes de participação referentes a diplomas, e ainda outro local para os restantes organismos.

Posteriormente as receitas são organizadas, dentro de cada organismo, por lotes sendo que cada lote tem 30 receitas (com exceção do último lote de cada mês que pode ter menos).

São carimbadas e conferidas novamente para garantir que a dispensa corresponde exatamente à prescrição médica em todos os parâmetros referidos anteriormente.

No momento em que a conferência de cada lote está completa, e com o auxílio do programa informático imprime-se o verbete de identificação do lote que deve conter informações relativas aos seguintes parâmetros:

- Entidade: organismo - código informático, nome e sigla;
- Nome da Farmácia, respetivo código ANF e carimbo;
- Mês e ano;
- Código tipo e número sequencial do lote;
- Quantidade de receitas e produtos;
- Valor total do lote correspondente a PVP, preço a pagar pelos utentes e comparticipação do organismo.

O verbete de identificação de cada lote é assinado e carimbado e anexado a todas as receitas referentes a esse lote.

No fim do fecho de todos os lotes de um determinado mês imprime-se também uma Relação Resumo dos lotes para cada organismo que tem informação sobre todos os lotes que lhe pertence assim como a fatura mensal de medicamentos. Estes documentos são impressos em quintuplicado, carimbados e assinados.

No fim de todo o processo o receituário é enviado para o centro nacional de conferências.

Depois de o receituário da farmácia ser conferido pelo Centro de Conferências pode acontecer que as receitas contenham irregularidades, vindo por isso devolvidas. Neste caso o organismo em questão não paga o respetivo valor de comparticipação que lhe compete. As receitas que são devolvidas vêm sempre acompanhadas pelo motivo de devolução.

O receituário pertencente ao SNS tem de ser enviado ao CCF no dia 5 de cada mês, os restantes organismos são enviados no dia 10.

2.11.1. Documentos Contabilísticos

Guia de remessa: é o documento que acompanha a documentação da carga a ser enviado para o destinatário. Nela são relacionados todos os documentos relacionados à carga a ser transportada. É muitas vezes semelhante a uma fatura, e é o tipo de documento geralmente

entregue pelos laboratórios de distribuição a acompanhar as encomendas. Não possui valor para a realização de faturação.

Fatura: É um documento comercial que representa a venda para clientes domiciliados em território nacional. Possui uma listagem dos produtos comprados e enviados pelo vendedor, especificando a quantidade de cada um bem como o preço de fatura e o preço de venda ao público quando existente.

Recibo: Papel emitido tem como objetivo comprovar algum pagamento efetuado.

Nota de devolução: papel que deve acompanhar o produto a devolver com as características do produto e a razão da devolução. Deve ser enviada ainda uma cópia da nota de devolução para o caso de ocorrer uma inspeção.

Nota de crédito: é um documento comercial emitido por um vendedor a um comprador. Esta indica quantidades, preços e formas de pagamento acordados entre vendedor e comprador para produtos cujo comprador não pagou, não recebeu, ou devolveu. Pode também ser emitida no caso de mercadorias danificadas, erros ou reajustes. Uma Nota de Crédito pode reduzir ou eliminar o montante que o comprador tem de pagar ao vendedor, em relação ao original da fatura emitida anteriormente. A Nota de Crédito geralmente contém: Código, Data, Endereço de facturamento, Endereço de Entrega, Condições de Pagamento, Lista de Produtos com preços e quantidades. Normalmente esta também referencia a fatura original e pode estar especificada a razão de sua emissão.

O vendedor geralmente emite uma Nota de Crédito para igual ou menor valor do que a fatura original, em seguida, reembolsa o dinheiro ao comprador ou abate este Crédito de um saldo devedor de outras possíveis transações do mesmo comprador. Há casos em que o dinheiro não é devolvido, ficando o comprador com “Crédito” com o Vendedor para futuras compras.

Inventário: contagem dos bens disponíveis em *stock* para venda.

Balancete: O Balancete de Verificação é uma técnica bastante utilizada pelos responsáveis pela contabilidade para verificar se os lançamentos contábeis realizados no período estão corretos. O Balancete de Verificação tem como base o método das partidas dobradas: não há crédito sem débito correspondente. Portanto se de um lado for somado todos os débitos, do outro a soma dos créditos tem que somar um valor igual. Desse modo é verificado se os lançamentos a débito e a crédito foram realizados corretamente.

A contabilidade deve conter sempre os documentos originais, e devem ser guardados durante 3 anos todos os documentos contabilísticos na farmácia.

2.12. Conclusão

Após este período de estágio em farmácia comunitária pude finalmente observar e perceber a essência da profissão farmacêutica. O farmacêutico é indubitavelmente um profissional de saúde indispensável nos dias de hoje, quer pela sua proximidade privilegiada com a população quer por ser um especialista em medicamentos e cada vez mais um especialista também na prestação de cuidados de saúde. Apercebi-me que é dotada de imensa responsabilidade e que é realmente indispensável a formação contínua para que a informação prestada aos utentes seja sempre a mais precisa e atual.

Este estágio permitiu-me então conhecer toda a logística inerente à farmácia de oficina assim como o seu funcionamento e todas as atividades realizadas pelo farmacêutico de oficina.

Confesso que os primeiros tempos foram complicados porque a farmácia de oficina é de facto um mundo, e a teoria que aprendemos na faculdade não é de todo suficiente para que possamos ser verdadeiros profissionais de saúde. A experiência e o contacto com as pessoas é o que dá sentido à teoria aprendida e que torna a atividade como farmacêuticos completa.

E foi parte dessa experiência que fui adquirindo ao longo do estágio, a qual não teria sido possível alcançar sem a ajuda crucial de toda a equipa fantástica, que teve a paciência e bondade de me ajudar a crescer como futura farmacêutica e como pessoa. Tudo isto fez com que passasse a olhar com outros olhos a farmácia de oficina, que no fim do dia, é bastante gratificante já que realmente pode fazer-se a diferença na vida de cada utente que procura a farmácia.

2.13. Bibliografia

1. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, Conselho Nacional de Qualidade, Ordem dos Farmacêuticos, 3ª Edição, 2009.
2. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina.
3. Deliberação nº 2473/2007, de 28 de Novembro. Aprova os regulamentos sobre áreas mínimas das farmácias de oficina e sobre os requisitos de funcionamento dos postos farmacêuticos móveis.
4. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento.
5. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos.
6. Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril. Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados.
7. Portaria n.º 1041-A/2010, de 7 de Outubro
8. Portaria n.º 91/2013, de 28 de fevereiro
9. Portaria n.º 348/98, de 15 de Junho. Boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano e medicamentos veterinários.

10. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, Ordem dos Farmacêuticos, 1998.
11. Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio
12. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro. Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro.
13. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LICENCIAMENTO_DE_ENTIDADES/LOCAIS_DE_VENDA_MNSRM/LISTA_DE_MNSRM (acedido em 26 de Maio de 2013)
14. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho (DR, 2.ª série, n.º 154, de 10 de Agosto de 2007). Revoga o anexo ao despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro - lista das situações de automedicação.
15. Decreto-Lei n.º 296/98, de 25 de Setembro. Regras que disciplinam o mercado de produtos cosméticos e de higiene corporal.
16. Despacho n.º 14 319/2005 (2.a série).
17. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho.

18. Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.
19. Decreto-Lei n.º 30/2003, de 14 de Fevereiro. Transpõe para o ordenamento jurídico interno a Directiva n.º 98/79/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de Outubro, a Directiva n.º 2000/70/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Novembro, e a Directiva n.º 2001/104/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 7 de Dezembro, que alteram a Directiva n.º 93/42/CEE, do Conselho, de 14 de Junho, relativa aos dispositivos médicos
20. Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas, Programa nacional de combate à obesidade, Lisboa: DGS, 2005.
21. Cortez-Dias N., et al., *Prevalência e Padrões de Tratamento da Hipertensão Arterial nos Cuidados de Saúde Primários em Portugal. Resultados do Estudo VAL SIM*. Revista Portuguesa de Cardiologia, 2009. 28 (5): 499-523.
22. *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*; NIH Publication, August 2004. No. 04-5230

23. Circular Normativa N.º 09/DGCG: Actualização dos Critérios de Classificação e Diagnóstico da Diabetes Mellitus, Julho de 2002.
24. *Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Adult Treatment Panel III (ATP III)*, Nation Cholesterol Education Program (NECP). 2004. Executive Summary.
25. Longo, D.L.; Kasper, D. L.; Jameson, J. L.; Fauci, A. S.; Hauser, S. L.; Loscalzo, J.; *Harrison's Principles of Internal Medicine*; McGraw-Hill Professional; 18th edition, 2011.
26. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar
27. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro. Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de

medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante.

28. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro (DR, 2.ª série, n.º 242, de 16 de Dezembro de 2010). Estabelece as condições de comparticipação de medicamentos manipulados e aprova a respectiva lista.

29. Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem.

30. Ofício Circular n.º 1162/2013. Lisboa, 26 de Março de 2013. Novo modelo de receita - alterações à impressão no verso a partir de 01/04/2013.

ANEXO I

Cálculo das margens regressivas

Segundo o Decreto-Lei n.º 152/2012, de 12 de julho, as margens máximas de comercialização dos medicamentos comparticipados e não comparticipados são as seguintes:

a) PVA até € 5:

- Grossistas – 11,2 %, calculada sobre o PVA;
- Farmácias – 27,9 %, calculada sobre o PVA;

b) PVA entre € 5,01 e € 7:

- Grossistas – 10,85 %, calculada sobre o PVA;
- Farmácias – 25,7 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,11;

c) PVA entre € 7,01 e € 10:

- Grossistas – 10,6 %, calculada sobre o PVA;
- Farmácias – 24,4 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,20;

d) PVA entre € 10,01 e € 20:

- Grossistas – 10 %, calculada sobre o PVA;
- Farmácias – 21,9 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 0,45;

e) PVA entre € 20,01 e € 50:

- Grossistas – 9,2 %, calculada sobre o PVA;
- Farmácias – 18,4 %, calculada sobre o PVA, acrescido de € 1,15;

f) PVA acima de € 50:

- Grossistas – € 4,60;
- Farmácias – € 10,35.

ANEXO II

Ficha de notificação de RAM para profissionais de saúde

GOVERNO DE PORTUGAL MINISTÉRIO DA SAÚDE		SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos Profissionais de Saúde		infarmed Instituto Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa				CONFIDENCIAL	
A. Reação adversa a medicamento (RAM)					
Descrição	Data início ¹	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) ² 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 ² (especifique em F.)					
Tratamento da reação adversa:					
B. Medicamento(s) suspeito(s)					
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início
#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 ⁴ entre medicamentos (especificar 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					
C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)					
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#3					
#4					
#5					
#6					
#7					
D. Doente					
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		
E. Profissional de saúde					
Nome _____					
Profissão _____		Especialidade _____			
Local de trabalho _____					
Contactos ⁵ <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel _____			<input type="checkbox"/> e-mail _____		
Data __/__/__		Assinatura _____			


M.P.01/03

v.07/7

ANEXO III

Modelo de nova receita médica segundo Despacho n.º 15700/2012.

Receita médica materializada da prescrição por via eletrónica e guia de tratamento (em tamanho A4 com impressão na frente)

Receita Médica N.º		Guia de tratamento para o utente	
 (representação em código de barras e caracteres)		(representação em código de barras e caracteres)	
Utilizador: (N.º do utente em código de barras e caracteres) Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário: (representação em código de barras e caracteres)		Receita Médica N.º: Local de Prescrição: Prescritor: Utente: Telefone:	
(N.º da cédula profissional, em código de barras e caracteres ou vinheta de prescriptor) Especialidade: Telefone:		Código Acesso: Código Direto opção: (Informação a utilizar para dispensa de medicamentos na farmácia)	
R. DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º Externo Identificação Ótica		DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia N.º	
<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: flex-start;"> <div style="margin-bottom: 10px;">1</div> <div style="margin-bottom: 10px;">2</div> <div style="margin-bottom: 10px;">3</div> <div style="margin-bottom: 10px;">4</div> </div>		<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: flex-start;"> <div style="margin-bottom: 10px;">1</div> <div style="margin-bottom: 10px;">2</div> <div style="margin-bottom: 10px;">3</div> <div style="margin-bottom: 10px;">4</div> </div>	
Validade: 30 dias Data: aa-aa-mm-dd		Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica	
<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		1 (*) 2 (*) 3 (*) 4 (*)	
Pretendo exercer o direito de opção (assinatura do utente)		Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Pesquisa Medicamentos» no sítio do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00); • Fale com o seu médico ou farmacêutico.	
Data: aa-aa-mm-dd		Data: aa-aa-mm-dd Processado por computador - software, versão - empresa	

- (*) Incluir informação relativa a encargos do utente de acordo com o tipo de prescrição realizada:
- a) Prescrição é realizada por denominação comum internacional: «Esta prescrição custa-lhe, no máximo, € nn.nn, a não ser que opte por um medicamento mais caro»;
 - b) Prescrição é realizada ao abrigo da alínea c) do n.º 3 do artigo 6.º da Portaria n.º 137-A/2012, de 11 de maio: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn.nn, podendo optar por um mais barato»;
 - c) Nas restantes situações, quando aplicável: «Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn.nn».

ANEXO IV

Regime de participação especial- Dispensa em Farmácia de Oficina

<i>Patologia Especial</i>	<i>Âmbito</i>	<i>Comp.</i>	<i>Legislação</i>
PARAMILOIDOSE	Todos os medicamentos	100%	Desp. 4 521/2001 (2ª série), de 31/1/2001
LÚPUS	Medic. participados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOFILIA	Medic. participados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
HEMOGLOBINOPATIAS	Medic. participados	100%	Desp. 11 387-A/2003 (2ª Série), de 23/5
DOENÇA DE ALZHEIMER	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 13020/2011 (2ª série), de 20 de Setembro	37% (quando prescrito por neurologistas ou psiquiatras)	Despacho nº 13020/2011, de 20/09
PSICOSE MANIACO-DEPRESSIVA	Priadel (carbonato de lítio)	100%	Desp. 21 094/99, de 14/9
DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 1234/2007 (2ª série), de 29 de Dezembro de 2006	90% (quando prescrito por médico especialista)	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º 8344/2012, de 12/06
ARTRITE REUMATÓIDE E ESPONDILITE ANQUILOSANTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 14123/2009 (2ª série), de 12 de Junho	69%	Despacho n.º 14123/2009 (2ª série), de 12/06, alterado pelo Despacho n.º 12650/2012, de 20/09
DOR ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho nº 10279/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho nº 10279/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22186/2008, de 19/08, Despacho n.º 30995/2008, de 21/11, Despacho n.º 3285/2009, de 19/01, Despacho n.º 6229/2009 de 17/02, Despacho n.º 12221/2009 de 14/05, Declaração de Rectificação n.º 1856/2009, de 23/07, Despacho

			n.º 5725/2010 de 18/03, Despacho n.º 12457/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5824/2011 de 25/03
DOR CRÓNICA NÃO ONCOLÓGICA MODERADA A FORTE	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10280/2008 (2ª série), de 11 de Março de 2008	90%	Despacho n.º 10280/2008, de 11/03, alterado pelo Despacho n.º 22187/2008, de 19/08, Despacho n.º 30993/2008, de 21/11, Despacho n.º 3286/2009, de 19/01 e Despacho n.º 6230/2009, de 17/02, Despacho n.º 12220/2009, de 14/05, Despacho n.º 5726/2010 de 18/03, Despacho n.º 12458/2010 de 22/07 e Despacho n.º 5825/2011 de 25/03
PROCRIAÇÃO MEDICAMENTE ASSISTIDA	Lista de medicamentos referidos no anexo ao Despacho n.º 10910/2009, de 22 de Abril	69%	Despacho n.º 10910/2009, de 22/04 alterado pela Declaração de Rectificação n.º 1227/2009, de 30/04, Despacho n.º 15443/2009, de 01/07, Despacho n.º 5643/2010, de 23/03, Despacho n.º 8905/2010, de 18/05 e Despacho n.º 13796/2012, de 12/10
PSORÍASE	Medic. psoríase lista de medicamentos	90%	Lei n.º 6/2010, de 07/05

ANEXO V

Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema Digestivo

- a) Diarreia.
- b) Hemorroidas (diagnóstico confirmado).
- c) Pirose, enfartamento, flatulência.
- d) Obstipação.
- e) Vômitos, enjoo do movimento.
- f) Higiene oral e da orofaringe.
- g) Endoparasitoses intestinais.
- h) Estomatites (excluindo graves) e gengivites.
- i) Odontalgias.
- j) Profilaxia da cárie dentária.
- k) Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio.
- l) Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral.
- m) Estomatite aftosa.

Sistema Respiratório:

- a) Sintomatologia associada a estados gripais e constipações.
- b) Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite).
- c) Rinorreia e congestão nasal.
- d) Tosse e rouquidão.
- e) Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
- f) Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica
- g) Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal)

Sistema Cutâneo

- a) Queimaduras de 1.º grau, incluindo solares.
- b) Verrugas.
- c) Acne ligeiro a moderado.
- d) Desinfecção e higiene da pele e mucosas.
- e) Micoses interdigitais.
- f) Ectoparasitoses.
- g) Picadas de insetos.
- h) Pitiríase capitis (caspa).

- i) Herpes labial.
- j) Feridas superficiais.
- l) Dermatite das fraldas.
- m) Seborreia.
- n) Alopecia.
- o) Calos e calosidades.
- p) Frieiras.
- q) Tratamento da pitiríase versicolor.
- r) Candidíase balânica.
- s) Anestesia tópica em mucosas e pele nomeadamente mucosa oral e rectal.
- t) Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.

Sistema Nervoso/psique

- a) Cefaleias ligeiras a moderadas.
- b) Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar.
- c) Enxaqueca com diagnóstico médico prévio.
- d) Ansiedade ligeira temporária.
- e) Dificuldade temporária em adormecer.

Sistema Muscular/ósseo

- a) Dores musculares ligeiras a moderadas.
- b) Contusões.
- c) Dores pós-traumáticas.
- d) Dores reumáticas ligeiras moderadas (osteoartrose/osteoartrite).
- e) Dores articulares ligeiras a moderadas.
- f) Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites.
- g) Inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.

Geral

- a) Febre (menos de três dias).
- b) Estados de astenia de causa identificada.
- c) Prevenção de avitaminoses.

Sistema Ocular

- a) Hipossecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a três dias.
- b) Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.
- c) Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio.

Sistema ginecológico

- a) Dismenorreia primária.
- b) Contraceção de emergência.
- c) Métodos contraceptivos de barreira e químicos.
- d) Higiene vaginal.
- e) Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal.
- f) Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio. Situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual.
- g) Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato geniturinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido.

Sistema Vascular

- a) Síndrome varicosa— terapêutica tópica adjuvante.
- b) Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).

Anexo VI

Novo modelo de receita- alterações à impressão no verso a partir de 01/04/2013

FARMACIA GLINTT - LISBOA
Dir. Téc.:DR
Reg. C.R.C. 123456789

CAPITAL SOCIAL: 23.000 Euros
Nº de Contribuinte: 123456789
DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO
01 - R/L/S:+26/3/25
Rec.:
Des.:

VENDA - 6121 (2) 06/02/13

Prod PVP	PRef	Qt	Comp	Utente	
1) *2074797* - Halidol, 1 mg	2,25	0,00	1	2,02	0,23
2) *2075091* - Halidol, 10 mg	9,98	0,00	1	8,98	1,00
3) *2074896* - Halidol, 2 mg	3,01	0,00	1	3,43	0,38
4) *3256503* - Halidol, 2 mg/mL	1,33	0,00	1	1,20	0,13
T:	17,37		4	15,63	1,74

Declaro que:
Me foram dispensados as 4 embalagens
de medicamentos constantes na receita e
prestados os conselhos sobre a sua utilização.

Direito de Opção:
2.4 Exerci o direito de opção para o medicamento
com preço superior ao 5.º preço mais barato.

Ass. do Utente _____