



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**A oxidação de esteroides pregnanos na  
preparação de potenciais compostos  
quimioterápicos**  
**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Raquel Maria Rodrigues Agostinho**

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

Orientador: Professor Doutor Samuel Martins Silvestre

**Covilhã, outubro de 2016**



*“Para ser grande, sê inteiro: nada  
Teu exagera ou exclui.  
Sê todo em cada coisa. Põe quanto és  
No mínimo que fazes.  
Assim em cada lago a lua toda  
Brilha, porque alta vive.”*

Ricardo Reis



# Dedicatória

Aos meus pais, e aos meus irmãos.



# Agradecimentos

Para a realização do presente trabalho foram diversos os intervenientes aos quais sinto necessidade de agradecer.

À Universidade da Beira Interior, em particular ao Centro de Investigação em Ciências da Saúde, pela oportunidade de investigação proporcionada. Não haveria outro trabalho que me tivesse dado tanto gosto fazer.

Ao Professor Doutor Samuel Silvestre, pela disponibilidade com que prontamente aceitou orientar-me neste projeto, disponibilidade essa que se manteve ao longo dos largos meses em que nele trabalhámos. Agradeço toda a orientação, os ensinamentos, a compreensão e o incentivo que sempre me deu, para que eu fizesse mais e melhor. Aproveito ainda para agradecer o papel fundamental de apoio que teve como Coordenador de Erasmus, experiência na qual tive a felicidade de participar.

Agradeço à Farmácia Parente, na pessoa da Dra. Júlia Patrício, pela experiência de Estágio em Farmácia Comunitária que me possibilitou ter. Aproveito para estender os meus agradecimentos à Dra. Evgenia, à Cristina, ao António e à Tatiana pelos ensinamentos, apoio e alegria com que me presentearam diariamente.

Daqui até Itália envio os meus agradecimentos à *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi*. Agradeço em especial ao Dr. Roberto Banfi a disponibilidade com que me acolheu na Farmácia Hospitalar da qual é diretor, e todos os conhecimentos que me transmitiu ao longo dos 3 meses que lá passei. Pelo constante apoio, pela resposta rápida e eficaz aos meus pedidos académicos, pelos ensinamentos, pelos cafés partilhados a meio da manhã, pelo interesse genuíno na minha cultura e pela alegria italiana que diariamente senti, só lhe tenho a agradecer, estendendo este sentimento de gratidão à Dra. Tiziana Falai, ao Dr. Massimo Aiazi, à Dra. Elisabetta Cini, ao Dr. Michele Cecchi, à Dra. Monica Vaiani, à Dra. Alessandra Ipponi, à Maria Grazie Lai e à Manuela Molinaro.

Não podia deixar de agradecer a todas as pessoas que me ajudaram, transmitiram conhecimento, apoiaram, alegraram e incentivaram ao longo dos largos meses que passei no Centro de Investigação em Ciências da Saúde. Vanessa, Sara, Patrícia, João e Mariana: obrigada. Faço um agradecimento especial à Paula pelo incansável apoio que me deu na parte de avaliação biológica do trabalho laboratorial.

Por todas as horas de estudo, por todo o incentivo, por todas as gargalhadas e pelas memórias infinitas que ficaram dos tempos de faculdade, quero agradecer aos meus amigos de curso.

Inês, Frederico, Ana, Catarina, Rita, Afoito, Pedro, Tiago e Mafalda, sem vocês não tinha sido a mesma coisa.

Guardo um agradecimento sentido aos meus amigos de curso que partilharam comigo uma das experiências que acredito que seja das melhores da minha vida. Carolina, Marta, Pedro, Nelson e Rui, obrigada por fazerem da Guido Monaco, a 2156 km da minha cidade, uma casa onde vou sempre querer voltar.

Aproveito ainda para agradecer a todos os meus amigos, que ao longo destes seis anos me apoiaram, alegraram, incentivaram e acompanharam. João, André M., Duarte, Sofia, Miguel, André B., João M., Vasco e David, obrigada pelo apoio, pelas gargalhadas, pelos momentos de descontração e pela companhia nas longas horas de estudo.

Por fim, guardo o meu maior agradecimento para a minha família. Ao meu pai e aos meus irmãos, Rui, Denise e Gisela, agradeço todo o amor, compreensão e incentivo que constantemente me deram. Obrigada por acreditarem em mim em todos os momentos em que estive prestes a desistir do curso mais difícil do mundo.

## Resumo

O presente documento contempla um Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária, um Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar e um trabalho de investigação laboratorial intitulado “A oxidação de esteroides pregnanos na preparação de potenciais compostos quimioterápicos”.

O primeiro capítulo corresponde ao trabalho de investigação laboratorial realizado no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Este trabalho consistiu em estudos de oxidação alílica de esteroides pregnanos e sua potencial aplicação. Para isso, partiu-se de três substratos diferentes - acetato de pregnenolona, acetato de 16-desidropregnenolona e progesterona. Verificou-se, no entanto, que, no caso do acetato de 16-desidropregnenolona, acontecia não só uma oxidação alílica como também uma epoxidação. Foram também realizados estudos mecanísticos com dois inibidores radicalares diferentes, que permitiram inferir acerca do mecanismo radicalar de oxidação alílica. Por fim, fez-se uma avaliação da citotoxicidade de dois dos compostos sintetizados em duas linhas celulares de tumores prostáticos (LNCaP e PC-3) diferentes, com o objetivo de averiguar o potencial quimioterápico destes, verificando-se que os compostos têm potencial para progredir para estudos futuros neste âmbito.

O Estágio Curricular em Farmácia Comunitária que realizei na Farmácia Parente, na Covilhã, teve a duração de 3 meses. A descrição desta experiência profissionalizante, que inclui tanto os termos legais como os termos científicos em que se processa esta atividade, encontra-se no segundo capítulo da presente dissertação, correspondente ao Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.

No terceiro capítulo encontra-se o Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar. Este Estágio Curricular foi realizado em Florença, Itália, na *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi*, ao abrigo do Programa Erasmus+. Teve a duração de 3 meses. Neste capítulo é feita uma descrição das atividades profissionais que o farmacêutico hospitalar desempenha de acordo com as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar e a legislação em vigor.

## Palavras-chave

Acetato de 16-desidropregnenolona; Oxidação Alílica; Epoxidação; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar, Programa Erasmus+.



# Abstract

The present document is composed of a Community Pharmacy Internship Report, a Hospital Pharmacy Internship Report and a laboratorial investigation work concerning the pregnane steroidal compounds oxidation in the preparation of potentially chemotherapeutic agents.

The first chapter addresses the investigation work, accomplished at University of Beira Interior's Health Sciences Research Centre. This work consisted on the allylic oxidation studies on steroidal pregnane derivatives and some of its applications. For this, three different substrates were used: pregnenolone acetate, 16-dehydropregnenolone acetate and progesterone. With 16-dehydropregnenolone as the substrate, not only an allylic oxidation, but also an epoxidation, was observed. Some mechanistic studies involving two different radicalar inhibitors were made, in order to attest the radicalar mechanism of the reaction of allylic oxidation. A biologic cytotoxic evaluation was performed on two prostatic cancer cell lines (LNCaP and PC3), in order to test the chemotherapeutic effect of two synthetized compounds and it was concluded that these compounds have potential to progress to future studies on this context.

I did my three-month Community Pharmacy Internship at Farmácia Parente, in Covilhã, Portugal. The second chapter of this Dissertation describes this professional experience, including legal and scientific aspects of the community pharmacist line of work.

I performed my three-month Hospital Pharmacy Internship at *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi*, in Florence, Italy, as an Erasmus+ Programme student. The third chapter characterizes the activities performed by a hospital pharmacist following the Good Practice of Hospital Pharmacy rules and the respecting legislation.

## Keywords

16-Dehydropregnenolone Acetate; Allylic Oxidation; Epoxidation; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy; Erasmus+ Programme.



# Índice

<b>Capítulo 1 - A oxidação de esteroides pregnanos na preparação de potenciais compostos quimioterápicos .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1. Câncer e quimioterapia .....	1
1.2. Esteroides.....	2
1.2.1. Generalidades estruturais e relevância terapêutica geral .....	2
1.2.2. Esteroides como agentes citotóxicos - exemplos .....	3
1.3. Oxidação alílica de $\Delta^5$ -esteroides - o caso da preparação de $\Delta^5$ -cetonas .....	5
<b>2. Justificação do tema .....</b>	<b>10</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>10</b>
3.1. Objetivo geral .....	10
3.2. Objetivos específicos .....	10
<b>4. Parte Experimental.....</b>	<b>11</b>
4.1. Material e reagentes.....	11
4.2. Preparação de pregnanos oxidados .....	12
4.2.1. Oxidação alílica do acetato de pregnenolona .....	12
4.2.2. Oxidação alílica e epoxidação do 16-DPA .....	13
4.2.3. Epoxidação do 16-DPA .....	13
4.2.4. Acetilação do 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxipregn-5-en-20-ona .....	14
4.2.5. Oxidação alílica do acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-20-oxopregn-5-en-3 $\beta$ -ilo .....	14
4.2.6. Tentativa de oxidação da progesterona .....	15
4.3. Estudos de reatividade .....	16
4.3.1. Estudo mecanístico com o inibidor radicalar butil-hidroxitolueno.....	16
4.3.2. Estudo mecanístico com o inibidor radicalar TEMPO .....	16
4.4. Avaliação biológica .....	17
4.4.1. Material, equipamento e reagentes .....	17
4.4.2. Linhas celulares .....	17
4.4.3. Cultura celular .....	18
4.4.4. Análise estatística .....	20
<b>5. Resultados e Discussão .....</b>	<b>21</b>
5.1. Síntese Química .....	21
5.2. Avaliação Biológica .....	24
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Bibliografia .....</b>	<b>27</b>
<b>Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária .....</b>	<b>31</b>
<b>1. Introdução .....</b>	<b>31</b>
<b>2. Organização da Farmácia .....</b>	<b>31</b>

2.1.	Princípios Básicos da Legislação Farmacêutica em Vigor .....	31
2.2.	Farmácia como Local de Prestação de Cuidados de Saúde .....	32
2.3.	Estrutura da Farmácia.....	33
2.3.1.	Espaço .....	33
2.3.2.	Equipamento.....	35
2.3.3.	Recursos humanos .....	35
<b>3.</b>	<b>Informação e Documentação Científica.....</b>	<b>36</b>
3.1.	Fontes de Informação Acessíveis na Farmácia .....	36
<b>4.</b>	<b>Medicamentos e Outros Produtos de Saúde .....</b>	<b>37</b>
4.1.	Regime Jurídico dos Medicamentos e Distinção de Outros Produtos de Saúde ..	37
4.2.	Sistemas de Classificação de Medicamentos .....	38
4.2.1.	Classificação ATC .....	38
4.2.2.	Classificação Farmacoterapêutica .....	39
4.2.3.	Classificação por Forma Farmacêutica.....	40
4.3.	Localização dos Diferentes Medicamentos e Produtos de Saúde nas Instalações da Farmácia.....	41
<b>5.</b>	<b>Aprovisionamento e Armazenamento .....</b>	<b>42</b>
5.1.	Fornecedor .....	42
5.2.	Encomendas.....	43
5.3.	Armazenamento .....	43
5.4.	Controlo de Prazos de Validade e Devoluções .....	44
<b>6.</b>	<b>Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....</b>	<b>45</b>
6.1.	Interação com o utente .....	45
6.2.	Farmacovigilância .....	46
6.3.	Medicamentos Fora de Uso - VALORMED .....	47
<b>7.</b>	<b>Dispensa de Medicamentos .....</b>	<b>47</b>
7.1.	Sifarma.....	48
7.2.	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	48
7.2.1.	Tipos de Receitas Médicas .....	49
7.2.2.	Análises da Receita Médica .....	49
7.2.3.	Regimes de Participação .....	50
7.2.4.	Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes .....	51
7.3.	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....	52
7.3.1.	Automedicação .....	52
<b>8.</b>	<b>Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde .....</b>	<b>53</b>
8.1.	Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene .....	53
8.2.	Produtos Dietéticos para Alimentação Especial .....	54
8.3.	Produtos Dietéticos Infantis.....	54
8.4.	Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos).....	55
8.5.	Medicamentos de Uso Veterinário .....	56

8.6.	Dispositivos Médicos .....	57
<b>9.</b>	<b>Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Parente .....</b>	<b>57</b>
9.1.	Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos .....	57
9.1.1.	Colesterol .....	58
9.1.2.	Triglicéridos.....	59
9.1.3.	Glicémia Capilar .....	59
9.1.4.	Peso, Altura e IMC .....	59
9.1.5.	Pressão Arterial .....	60
9.2.	Distribuição Domiciliária.....	61
9.3.	Reciclagem de Radiografias .....	61
<b>10.</b>	<b>Preparação de Medicação.....</b>	<b>61</b>
10.1.	Aspetos Legais, Éticos e Farmacêuticos Relativos à Preparação de um Medicamento no Laboratório da Farmácia Comunitária.....	62
10.2.	Preparação de Manipulados .....	63
10.2.1.	Registos e Controlo de Qualidade.....	63
10.2.2.	Embalagem e Acondicionamento.....	63
10.2.3.	Rótulo e Preço do Medicamento .....	63
10.3.	Preparações Extemporâneas .....	64
<b>11.</b>	<b>Contabilidade e Gestão.....</b>	<b>64</b>
11.1.	Processamento do Receituário e Faturação a Entidades Comparticipadoras.....	64
11.2.	Documentos Contabilísticos .....	65
11.3.	Aspetos Fiscais - IRS, IRC e IVA .....	66
<b>12.</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>66</b>
<b>13.</b>	<b>Bibliografia .....</b>	<b>68</b>
<b>Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....</b>		<b>71</b>
<b>1.</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>71</b>
<b>2.</b>	<b>Enquadramento .....</b>	<b>72</b>
2.1.	<i>Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)</i> .....	72
2.2.	<i>Agenzia Ospedaliero-Universitaria Careggi</i> .....	72
<b>3.</b>	<b>Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos .....</b>	<b>73</b>
3.1.	Aprovisionamento e Critérios de Aquisição.....	73
3.1.1.	<i>Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale - ESTAR</i> .....	75
3.2.	Receção e Conferência de Produtos Adquiridos .....	75
3.3.	Armazenamento .....	76
<b>4.</b>	<b>Distribuição .....</b>	<b>79</b>
4.1.	Distribuição ao Departamento Clínico.....	79
4.2.	Distribuição Personalizada.....	80
4.3.	Distribuição a Doentes em Ambulatório.....	80
4.3.1.	Modelo de Prescrição Italiano .....	81
4.3.2.	<i>Farmacia di Continuità</i> .....	81

4.3.3.	Hematologia .....	82
4.4.	Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial: Estupefacientes .....	82
4.5.	Distribuição de Citotóxicos .....	83
<b>5.</b>	<b>Produção e Controlo .....</b>	<b>83</b>
5.1.	Legislação e Documentação relativa ao Controlo de Qualidade .....	83
5.2.	Preparação de Nutrição Parentérica.....	85
5.2.1.	Localização e Descrição do Espaço Físico do Laboratório .....	85
5.2.2.	Organização Semanal .....	86
5.2.3.	Prescrições Médicas e sua Validação .....	86
5.2.4.	Constituição da Nutrição Parenteral .....	87
5.2.5.	Preparação da Nutrição Parenteral e Controlo de Esterilidade .....	88
5.3.	Reconstituição de Fármacos Citotóxicos e Monoclonais.....	89
5.3.1.	Localização e Descrição do Espaço Físico da UFA.....	89
5.3.2.	Recursos Humanos e Organização Semanal .....	90
5.3.3.	Organização Diária do Serviço .....	90
5.3.4.	Prescrições Médicas e sua Validação .....	91
5.3.5.	Reconstituição de Citotóxicos ou Monoclonais .....	91
5.4.	Laboratório de Farmácia Galénica: Preparações Estéreis e Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis .....	94
5.4.1.	Matérias-primas .....	94
5.4.2.	Prescrições Médicas e sua Validação .....	94
5.4.3.	Preparação de Formas Farmacêuticas Estéreis e Não Estéreis .....	95
<b>6.</b>	<b>Farmacovigilância - Medicamentos e Dispositivos Médicos.....</b>	<b>97</b>
6.1.	Sistema de Farmacovigilância .....	97
6.2.	Notificações .....	98
6.2.1.	Medicamentos .....	98
6.2.2.	Dispositivos Médicos.....	99
<b>7.</b>	<b>Participação do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos.....</b>	<b>99</b>
7.1.	Legislação .....	100
7.2.	Papel do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos .....	100
7.3.	Comissão de Ética .....	101
<b>8.</b>	<b>Informação e Documentação .....</b>	<b>101</b>
<b>9.</b>	<b>Comissões Técnicas .....</b>	<b>102</b>
<b>10.</b>	<b>Conclusão .....</b>	<b>102</b>
<b>11.</b>	<b>Bibliografia.....</b>	<b>103</b>
<b>Anexos.....</b>		<b>105</b>
<b>Anexo 1 - Ilustração do Espaço da FP .....</b>		<b>107</b>
<b>Anexo 2 - Receita Verde para uso na <i>Farmacia di Continuità</i> .....</b>		<b>109</b>
<b>Anexo 3 - Receita de Medicamentos para Hemofílicos .....</b>		<b>111</b>

Anexo 4 - Ficha de sinalização de Reação Adversa .....	113
--	-----



## Lista de Figuras

Figura 1	Modelo estrutural genérico de esteroides	2
Figura 2	Esquema reacional da oxidação de pregnenolona com éter dietílico e reagente de Jones	7
Figura 3	Esquema reaccional da oxidação de 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxipregn-5-en-20-ona com éter dietílico e reagente de Jones	8
Figura 4	Esquema reaccional da oxidação de 3 $\beta$ -acetoxi-5-pregn-20-ona com TBHP e iodeto de cobre	8
Figura 5	Esquema reacional da epoxidação da pregnenolona com <i>m</i> CPBA e triclorometano	9
Figura 6	Representação da disposição dos compostos na placa de 96 <i>multi well</i>	19
Figura 7	Esquema reacional da oxidação alílica do acetato de pregnenolona	21
Figura 8	Esquema reacional da epoxidação e oxidação alílica do acetato de 16-desidropregnenolona	22
Figura 9	Esquema reacional da epoxidação do acetato de 16-desidropregnenolona	22
Figura 10	Esquema reacional da acetilação do 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxipregn-5-em-20-ona	22
Figura 11	Esquema reacional da oxidação alílica do acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-20-oxopregn-5-en-3 $\beta$ -ilo	23
Figura 12	Gráfico representativo da percentagem de proliferação celular relativamente ao controlo para cada um dos três compostos, a duas concentrações diferentes, 10 e 50 $\mu$ M	25



# Lista de Tabelas

Tabela 1	Percentagem de proliferação celular relativamente ao controlo dos diversos compostos a duas concentrações diferentes em duas linhas celulares	24
Tabela 2	Quadro de Pessoal da Farmácia Parente	35
Tabela 3	Classificação ATC da Metformina	39
Tabela 4	Tabela de avaliação dos resultados do IMC	60
Tabela 5	Classificação do grau de hipertensão	61



## Lista de Acrónimos

AIFA	<i>Agenzia Italiana del Farmaco</i>
AMI	Assistência Médica Internacional
AOUC	<i>Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi</i>
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CICS	Centro de Investigação em Ciências da Saúde
DCI	Denominação Comum Internacional
DDT	Documento De Transporte
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetil Sulfóxido
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
ESTAR	<i>Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale</i>
ESTAV	<i>Ente di Supporto Tecnico di Area Vasta</i>
FBS	Soro Fetal Bovino
FCS	Faculdade de Ciências da Saúde
FEFO	<i>First Expired First Out</i>
FP	Farmácia Parente
HEPA	<i>High-Efficiency Particulate Arrestance</i>
HTLV	Vírus Linfotrópico da célula T Humana
IMC	Índice de Massa Corporal
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
LNCaP	<i>Lymph Node Carcinoma of the Prostate</i>
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio
OMS	Organização Mundial de Saúde
PBS	Tampão Fosfato Salino
PC-3	<i>Prostate Cancer-3</i>
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SIFO	<i>Società Italiana di Farmacia Ospedaliera</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TBHP	Terc-butil Hidroperóxido
TEMPO	Radical (2,2,6,6-tetrametil-piperidin-1-il)oxil
TRAM	Transporte Ordinário e Urgente
UBI	Universidade da Beira Interior
UFA	Unidade de Fármacos Antineoplásicos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
16-DPA	Acetato de 16-desidropregnenolona



# Capítulo 1 - A oxidação de esteroides pregnanos na preparação de potenciais compostos quimioterápicos

## 1. Introdução

### 1.1. Cancro e quimioterapia

O ciclo de vida de uma célula saudável normal é composto pelo seu crescimento e diferenciação bioquimicamente regulados e a sua morte programada. Uma célula cancerígena é uma célula na qual os processos de regulação de crescimento, diferenciação e apoptose se encontram descompensados, o que se traduz numa proliferação celular exagerada, gerando um aglomerado de células sem estrutura nem função. Esta desregulação celular provém de mutações genéticas que podem ser causadas por agentes químicos, ambientais ou mesmo virais [1].

As massas celulares exageradas têm ainda o potencial de migrar, invadindo tecidos adjacentes primariamente através do sangue ou da linfa, onde podem criar novos tumores, o que se define por metástase. Desta forma, para além das terapêuticas localizadas tais como cirurgia ou radioterapia, é necessário que existam terapêuticas mais abrangentes, onde se incluem a quimioterapia ou a terapia com recurso a modificadores biológicos [1, 2].

A quimioterapia consiste na administração de agentes antineoplásicos com o propósito de que estes interfiram com a síntese celular. Esta terapia tem sido uma peça-chave não só na redução da mortalidade e morbidade associadas ao cancro, mas também na melhoria da qualidade de vida dos doentes [3]. No entanto, um dos maiores desafios oncológicos atuais é encontrar tratamentos quimioterápicos que combinem o mais possível eficácia e segurança. Este facto está relacionado com os índices terapêuticos estreitos das moléculas utilizadas (que apresentam efeitos secundários relevantes), com a falta de seletividade celular (uma vez que quase sempre não só as células cancerígenas são afetadas, mas também as saudáveis), e com a ocorrência frequente de resistências por parte das células cancerígenas aos fármacos administrados [4]. Assim, os tratamentos disponíveis hoje em dia baseiam-se no pressuposto da necessidade de um compromisso entre a dose de fármaco necessária para curar o doente e a dose máxima que este admite sem ter efeitos secundários demasiado severos. De qualquer maneira, a toxicidade elevada inerente às moléculas antineoplásicas terá sempre efeitos indesejados. A utilização de associações de diversos fármacos tem-se revelado atualmente como uma opção terapêutica relevante, permitindo baixar a dose necessária de cada composto. Assim, várias células cancerígenas são aniquiladas por processos diferentes, ao mesmo tempo

que os efeitos indesejados aliados à concentração de fármaco são sentidos com menor intensidade e a probabilidade de surgimento de resistências também é inferior [1].

A investigação química e bioquímica orientada para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos que sejam mais vantajosos é cada vez mais frequente, dada a elevada posição que o cancro ocupa no ranking das causas de morte [4]. Neste âmbito, a investigação de esteroides como agentes anti tumorais tem sido largamente abordada nos últimos anos.

## 1.2. Esteroides

### 1.2.1. Generalidades estruturais e relevância terapêutica geral

Os esteroides endógenos do organismo humano são geralmente hormonas produzidas, nomeadamente, pelo córtex das glândulas suprarrenais, duas estruturas que se localizam, tal como o nome indica, acima dos rins. Estas glândulas são constituídas pela medula, que segrega maioritariamente catecolaminas (como a epinefrina e a norepinefrina) e pelo córtex, que sintetiza hormonas esteroides denominadas adrenocorticoides (onde se inserem os glucocorticoides e os mineralocorticoides) e androgénios adrenais. Os androgénios adrenais são os principais precursores das conhecidas hormonas sexuais estrogénios e androgénios [1].

Tanto a inexistência ou a presença em baixos níveis quanto a existência em excesso de hormonas esteroides no organismo, bem como alterações nas vias de sinalização celulares dos mesmos, levam a descompensações hormonais esteroides que se podem manifestar por diversas patologias [1].

Em termos estruturais, os esteroides (Figura 1) são basicamente constituídos por quatro anéis fundidos, denominados de A a D. Os primeiros três anéis são ciclohexanos, sendo que o anel D é um ciclopentano. A fusão de anéis dá aos esteroides uma estrutura rígida característica desta classe de compostos. Quanto à numeração dos carbonos, esta é feita começando pelo anel A, onde se localiza o carbono número 1. Os números são sucessivamente atribuídos a toda a volta dos anéis A e B, passando depois para o C e D [1].

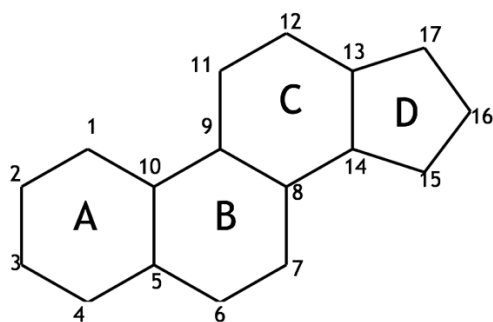


Figura 1: Modelo estrutural genérico de esteroides [1].

Apesar das moléculas de esteroides serem estruturalmente similares, convém referir que a posição relativa dos anéis tem relevância para a atividade dos compostos: se a geometria que se verifica na junção de dois anéis for modificada, podem ocorrer modificações importantes na sua atividade biológica. De uma forma geral, as junções de todos os anéis têm configuração *trans*, isto é, os grupos substituintes dos carbonos envolvidos na junção encontram-se espacialmente orientados para lados opostos. Exemplos do que foi anteriormente referido são os grupos substituintes em C10 e C13, que se relacionam, para este efeito, com os grupos substituintes ou hidrogénios em C5 e C14, respetivamente. Desta forma, e estabelecendo-se que os substituintes em C10 e C13 têm configuração  $\beta$ , isto é, estão orientados para a superfície superior da molécula, os grupos substituintes em C5 e C14 terão configuração  $\alpha$  (orientação para a superfície oposta da molécula) quando a fusão dos anéis é *trans*. A estereoquímica dos substituintes no núcleo esteroide é então designada habitualmente por  $\alpha$  ou  $\beta$ , conforme estejam na face inferior ou superior do plano dos anéis, respetivamente. Nos casos de moléculas que sejam substituídas em C17, o novo grupo inserido nesta posição apresenta geralmente configuração  $\beta$  [1].

A atividade biológica das diversas classes de esteroides pode variar muito, dependendo substancialmente de diferenças estruturais (mesmo que ligeiras) existentes no núcleo base esteroide. Desta forma, e, por exemplo, os glucocorticoides, cumprem no organismo principalmente funções de regulação do metabolismo de hidratos de carbono, lípidos e proteínas. Já os mineralocorticóides intervêm essencialmente na regulação hídrica e salina [1].

Os esteroides atuam, a nível celular, e de uma forma geral, através da sua ligação a recetores específicos, que regulam a transcrição de genes e a formação de proteínas. A consequência destes estímulos é a regulação, por parte das hormonas, de funções celulares, tais como o crescimento e diferenciação. Assim, não é de surpreender que várias moléculas esteroides sejam utilizadas farmacologicamente para o tratamento de doenças reumatoides, de asma, de alergias sistémicas ou tópicas e, ainda, na terapêutica anticancerígena [1].

### 1.2.2. Esteroides como agentes citotóxicos - exemplos

A oxidação de diversos esteroides pregnanos pode permitir a sua aplicação como potenciais compostos quimioterápicos, o que constitui o ponto principal da componente de investigação deste documento. Assim, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica para suportar melhor a utilização dos esteroides, principalmente da série pregnano, com este fim, da qual se salientam de seguida as conclusões mais interessantes de alguns estudos.

O crescimento e alastramento de tumores sólidos é uma das preocupações associadas ao cancro. Neste contexto, a dependência de uma rede sanguínea que suprima necessidades celulares é enfatizada. A existência de agentes terapêuticos que atuem ao nível da angiogénese, inibindo-a, pode, assim, ser vista como tendo potencial de interesse no tratamento desta patologia. Alguns esteroides inserem-se nesta categoria de agentes terapêuticos, tendo havido uma

correlação entre o potencial antiangiogénico destes compostos e o seu potencial terapêutico anticancerígeno. De entre os esteroides avaliados neste âmbito, salientam-se os pregnanos acetato de medroxiprogesterona e glucocorticoides, como a dexametasona e a cortisona. No entanto, a esqualamina é o esteroide de maior interesse neste contexto, uma vez que demonstra atividade antiangiogénica significativa em modelos de tumores pulmonares, cerebrais, ováricos e da mama [5].

Para além da atividade antiangiogénica atrás referida, diversos estudos de citotoxicidade realizados em linhas celulares distintas (LNCaP e PC-3) permitiram inferir que alguns compostos derivados da pregnenolona possuem atividade citotóxica. Neste âmbito, salientam-se os compostos que possuam epóxidos e 20-oximas [6]. Para além destes, também os derivados de hidroximinoesteroides demonstraram ter atividade citotóxica relevante, num estudo realizado usando linhas celulares humanas de carcinoma do fígado, pulmões, próstata e ovário.

Outros esteroides da série pregnano, também evidenciaram potencial atividade benéfica contra o carcinoma hepatocelular. Estes esteroides não só suprimem a invasão celular, como atenuam o tumor, prevenindo a proliferação celular. Para além disso, também a apoptose é facilitada, o que se revela útil neste tipo de patologias [7]. É relevante referir, ainda, a demonstração da atividade citotóxica contra linhas celulares do hepatoma humano de esteroides pregnanos isolados de algas (*Gorgonian Carijoa* sp.). Neste grupo de compostos estudados, os esteroides pregnanos que possuem uma cadeia lateral vinilo foram os mais relevantes [8]. Ainda no âmbito da potencial utilização de esteroides pregnanos como anti-tumorais, pode salientar-se um trabalho de síntese de compostos derivados da pregnenolona funcionalizados em C21. Estes compostos revelaram interesse quando testados em linhas celulares LNCaP e MCF-7 (linha celular de cancro da mama) [9]. A atividade citotóxica de derivados do acetato de 16-desidropregnenolona contendo heterociclos de azoto ligados ao C21 foi também descrita recentemente, tendo sido ainda referido que as modificações em C3 também influenciam a sua ação antitumoral [10].

Tendo em conta que o presente trabalho de investigação terá uma extensa componente de síntese química de esteroides, é importante referir quais as alterações moleculares encontradas na bibliografia que demonstram interesse terapêutico anticancerígeno. Assim, conclui-se da referida pesquisa que a existência, no carbono 17, de uma cadeia lateral do tipo do colesterol é imperativa para a existência de atividade, e um aumento da citotoxicidade é verificado tanto quando se elimina a dupla ligação em 4,5 como quando se encontra na posição 3- ou 6- um grupo hidroxilo [11].

Um outro estudo também focado nos requisitos estruturais que influenciam a citotoxicidade permitiu concluir que a posição e estereoquímica de grupos epóxido, bem como a natureza da cadeia esteroide lateral e o grau de oxigenação do anel B podem ser relevantes. Assim, a citotoxicidade é aumentada quando se hidroxila a posição C5, quando se acetila a posição C3 ou C4 ou quando se fazem modificações químicas no anel B [12].

Evidências da citotoxicidade de esteroides com anéis A lactâmicos e grupos funcionais diversos em C6 [13], bem como esteroides nos quais o anel B é uma lactona [14] também têm sido reportadas.

Outros compostos esteroides quimicamente sintetizados, como por exemplo aqueles em que há modificações químicas para tornar o anel B num pentano, revelam atividade interessante no âmbito da toxicidade celular. Estes compostos devem, no entanto, possuir um grupo hidroxilo em C3 de forma a não de perderem a sua atividade antiproliferativa [15].

Adicionalmente, esteroides oxigenados em C3, C5 e C6 presentes na espécie *Muriceopsis flavida* de corais do sul da China apresentam atividade antiproliferativa em células de adenocarcinoma pulmonar humano e de osteossarcoma, por inibição do crescimento de células tumorais, e por indução da apoptose dose-dependente. Esta atividade é diminuída por acetilação do hidroxilo existente em C3 e por inserção de uma dupla ligação em C7, sendo aumentada por metilação do hidroxilo existente em C5 [8]. Uma outra espécie de corais do sul da China, *Menella kanisa*, possui esteroides polioxigenados com interessante atividade inibitória de crescimento de células tumorais. O grupo de investigadores concluiu que para essa atividade importa a natureza da cadeia lateral em C17 bem como o substituinte presente em C5 e C6 [16]. Estes resultados científicos são relevantes para o estudo laboratorial em questão na presente dissertação. Ainda neste âmbito, compostos presentes em espécies marinhas, nomeadamente um epoxiesterol polioxigenado isolado de uma anémone, *Anthopleura midori*, revelou ter efeitos antiproliferativos dose-dependentes em células de tumores cerebrais [17].

Desta forma, o interesse da síntese de esteroides pregnanos com a finalidade de produção de novos compostos quimioterápicos é relevante nos dias de hoje. No entanto, apesar de existir alguma informação acerca desta temática, existe também ainda muita margem para evolução e inovação, razão pela qual o tema escolhido é não só importante como também atual.

### 1.3. Oxidação alílica de $\Delta^5$ -esteroides - o caso da preparação de $\Delta^5$ -cetonas

A síntese química de esteroides tem sido um assunto largamente abordado desde há vários anos. Este processo tem vindo a sofrer variadas melhorias ao longo do tempo, tendo, como consequência, sido feitas diversas descobertas que permitem uma síntese cada vez mais eficaz, seletiva e ambientalmente sustentável. Neste contexto, diversas condições reacionais podem ser aplicadas para a obtenção de diferentes alterações estruturais, nomeadamente por oxidação, nas moléculas esteroides utilizadas como ponto de partida. Neste âmbito, seguidamente, serão dados diversos exemplos de oxidações em  $\Delta^5$ -esteroides, sobretudo de oxidação alílica, que foram encontrados na literatura, com o objetivo de fazer um ponto da situação da investigação no âmbito da presente dissertação.

As reações de oxirredução são frequentes em química orgânica. Este tipo de reações caracteriza-se pela oxidação de um composto ao mesmo tempo que ocorre a redução de outro

composto. A molécula do composto que é oxidado, o redutor, aumenta o seu conteúdo de oxigénio ou diminui o seu conteúdo de hidrogénio, face ao que possuía previamente à reação. Já a molécula de composto que é reduzido, o oxidante, deverá sofrer o processo inverso. Exemplos de oxidações são a conversão de um aldeído num ácido carboxílico, a conversão de um alceno num álcool ou a conversão de um álcool num aldeído. Diversos agentes oxidantes podem ser encontrados no mercado, dos quais são exemplos percloratos, peroxiácidos ou outros peróxidos [18].

Com base na pesquisa bibliográfica feita para suporte teórico deste trabalho, foi possível compreender a importância da oxidação alílica dos esteroides na produção de novas moléculas com aplicação muito variada e abrangente, desde produtos agrícolas a produtos farmacêuticos [19]. Esta oxidação consiste geralmente na introdução de um átomo de oxigénio na molécula, formando-se assim um novo grupo funcional álcool, aldeído, cetona, éter, éster ou ácido carboxílico localizado no carbono vizinho a um outro grupo funcional (posição alílica) que é geralmente uma dupla ligação [18, 20].

A oxidação alílica é frequentemente levada a cabo em moléculas esteroides, que, quando passam a ser oxigenadas, se denominam oxiesteroides [21]. Uma das formas mais comuns de oxidação alílica de esteroides consiste na obtenção de 5-en-7-cetonas a partir de  $\Delta^5$ -esteroides [22], existindo diversas condições químicas que podem possibilitar tal reação. Como exemplos dessas condições, encontra-se descrita a utilização de reagente de Jones (trióxido de crómio em ácido sulfúrico concentrado) [23] e reagente de Collins (óxido de crómio numa mistura de piridina e diclorometano) [24]. Como exemplo, o substrato 3 $\beta$ -acetoxipregna-5,16-dieno-20-ona foi oxidado pelo reagente de Collins ao correspondente derivado 7-cetona [24]. Além disso, também está descrito o uso de hidroperóxidos em combinação com catalisadores metálicos [25] de clorito de sódio em combinação com *tert*-butil hidroperóxido (TBHP) ou com *N*-hidroxiftalimida [26] e de oxigénio molecular conjuntamente com *N*-hidroxiftalimida, entre outras condições reacionais [27, 28].

Os métodos de oxidação alílica apresentam uma maior ou menor eficácia dependendo não só das condições reacionais, mas também do  $\Delta^5$ -esteroide de partida utilizado, sendo que ao ser aplicada a mesma condição química a  $\Delta^5$ -esteroides diferentes, verifica-se uma variação tanto no rendimento como no tipo de produto final obtido, provocada principalmente pelas variações existentes no anel D [29]. Neste contexto e, por exemplo, se o OH ligado ao C3 se encontrar livre, podem obter-se produtos que não os da oxidação alílica. De facto, a oxidação de esteroides 5-en-3 $\beta$ -ol's a 4-en-3,6-dionas pode ser feita, designadamente, com dicromato de sódio em ácido acético, com dicromato de piridina em dimetilformamida e com reagente de Jones. A obtenção de 5-en-3-onas esteroides a partir da oxidação de 5-en-3 $\beta$ -ol's é igualmente possível com recurso ao trióxido de crómio combinado com piridina em diclorometano (reagente de Collins) ou com reagente de Jones, ambos a temperaturas reacionais baixas [23].

Neste âmbito, Solaja *et al.* prepararam diversos compostos esteroides oxidados utilizando reagente de Jones em éter dietílico, partindo de  $\Delta^5$ -esteroides diversos, tais como o colesterol,  $\beta$ -sitosterol, diosgenina, desidroepiandrosterona, pregnenolona,  $3\beta$ -acetoxi- $16\alpha,17\alpha$ -epoxipregn-5-en-20-ona e  $4\beta$ -deuteriocolesterol [23]. Por exemplo, usando a molécula de pregnenolona como ponto de partida após a reação obtiveram-se três compostos: pregn-4-en-3,6,20-triona,  $6\beta$ -hidroxipregn-4-en-3,20-diona e pregn-5-en-3,20-diona (Figura 2).

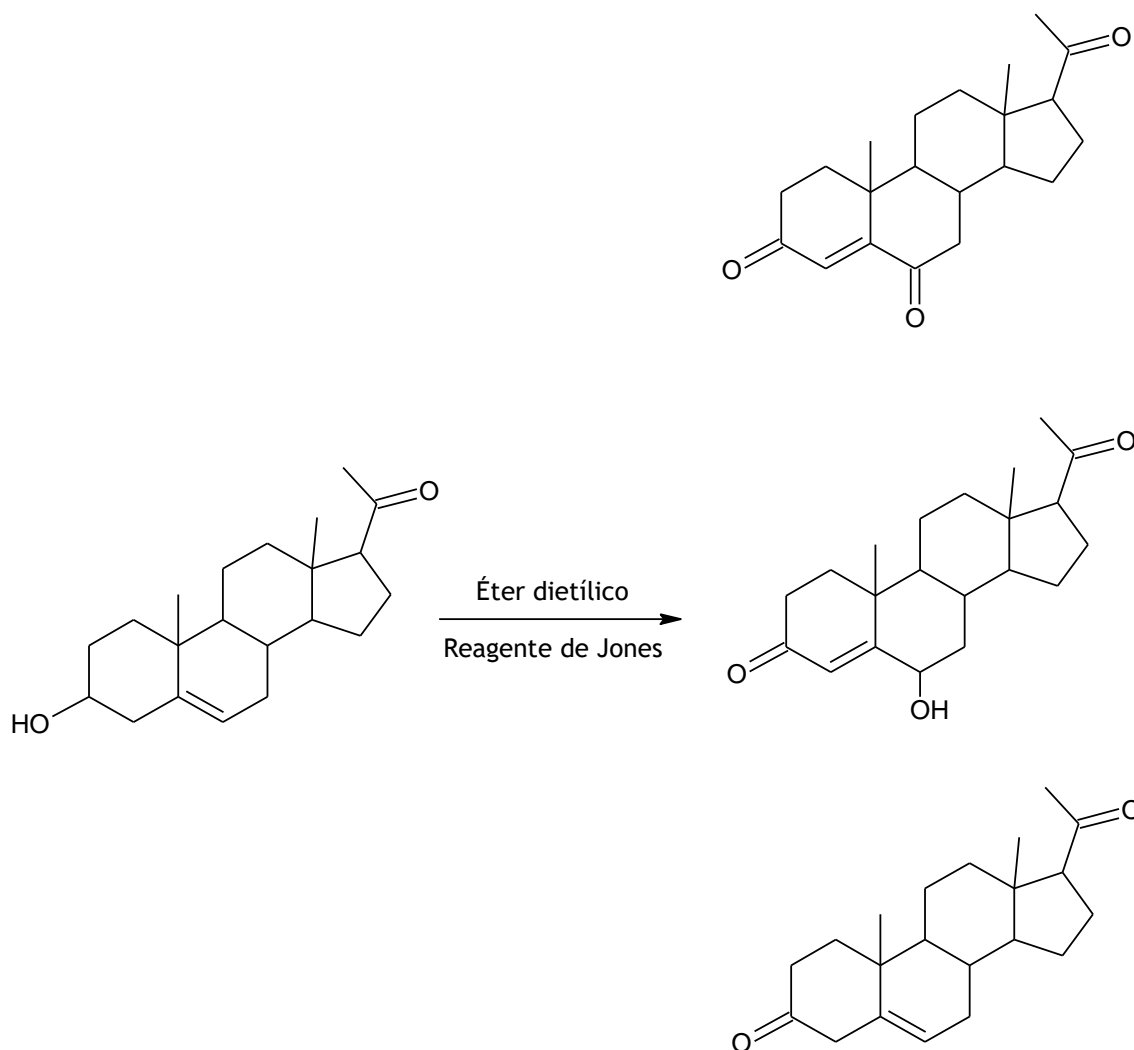


Figura 2: Esquema reacional da oxidação de pregnenolona com éter dietílico e reagente de Jones [23].

No entanto, tendo como ponto de partida a molécula  $3\beta$ -acetoxi- $16\alpha,17\alpha$ -epoxipregn-5-en-20-ona e submetendo-a a condições reacionais semelhantes, o mesmo grupo de investigadores obteve um produto de oxidação alílica:  $3\beta$ -acetoxi- $16\alpha,17\alpha$ -epoxipregn-5-en-7,20-diona [10] (Figura 3). Assim, se o OH em C3 estiver protegido, as oxidações poderão mais facilmente ser direcionadas para o C7.

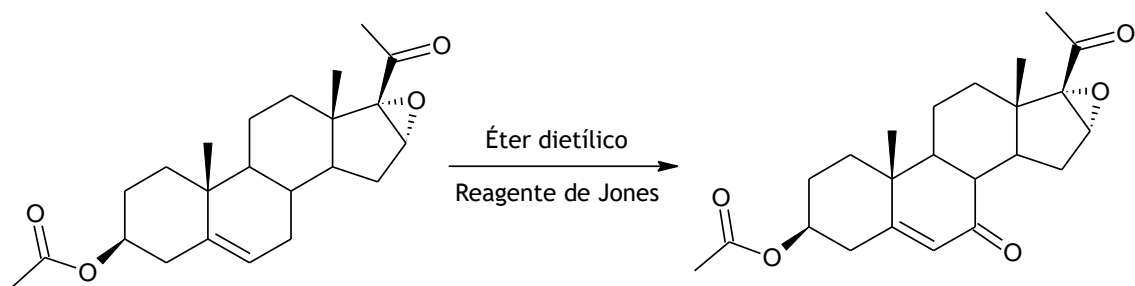


Figura 3: Esquema reacional da oxidação de 3 $\beta$ -acetoxi-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxipregn-5-en-20-ona com éter dietílico e reagente de Jones [23].

Uma outra investigação posterior refere otimizações no processo de síntese de  $\Delta^5$ -7-cetonas através de oxidações alílicas [29]. Este grupo de investigadores pretendeu resolver problemas associados ao uso de complexos de trióxido de crómio, nomeadamente o excesso de reagentes necessários (bem como a necessidade da sua preparação prévia à reação), o grande volume de solvente utilizado e o difícil processo de tratamento dos perigosos resíduos de crómio resultantes da síntese. Assim, através do uso de condições reacionais combinando TBHP com diferentes catalisadores, foi possível encontrar novos protocolos para efetuar oxidações alílicas em esteroides, que se revelaram ambientalmente mais sustentáveis. Destes são exemplo a utilização de TBHP combinada com sais de cobre (exemplo na figura 4) ou cobre metálico [29].

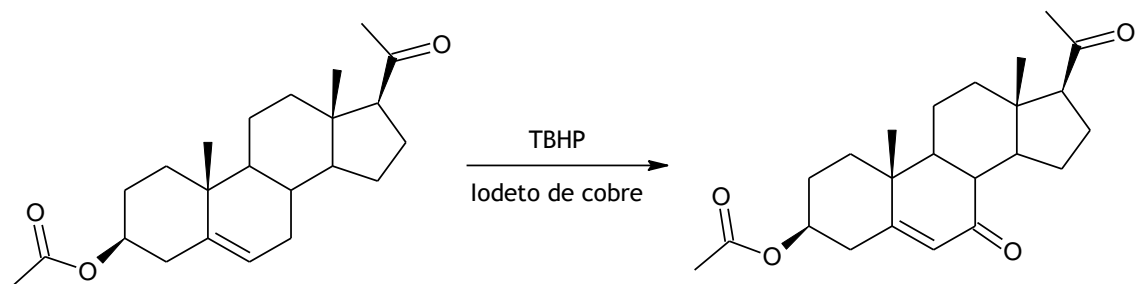


Figura 4: Esquema reacional da oxidação de 3 $\beta$ -acetoxi-5-pregn-20-ona com TBHP e iodeto de cobre [29].

Um outro exemplo importante é a combinação de TBHP com sais de bismuto como catalisadores nesta transformação. O perfil mais seguro, não tóxico e não cancerígeno deste catalisador foi o principal motivo da sua escolha. Assim, vários esteroides, incluindo o acetato de pregnenolona, foram submetidos a estas condições, tendo sido obtidos resultados satisfatórios em termos de seletividade. É ainda de salientar a possibilidade de recuperar o catalisador tricloreto de bismuto por filtração e secagem, o que torna este processo ambientalmente bastante sustentável [25].

Também a eficiência e a seletividade da utilização de compostos de crómio como catalisadores em oxidações alílicas com TBHP foi estudada. Neste âmbito, procurou-se encontrar as condições ótimas para efetuar estas oxidações. A conclusão foi que usando como solvente diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) ou trifluorotolueno ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{CF}_3$ ) e aditivando a mistura com piridina, os resultados da oxidação com catalisador de crómio seriam bastante satisfatórios. É interessante referir que estes investigadores verificaram a ocorrência de epoxidação da dupla ligação em C5, uma

potencial reação competitiva, em muito menor extensão [22]. De facto, em função do tipo de oxidante usado, a dupla ligação também pode ser oxidada. Por exemplo, a epoxidação em C5=C6, da pregnenolona foi descrita, nomeadamente, por investigadores da Faculdade de Farmácia da Universidade Católica de Daegu, na Coreia, usando clorofórmio e ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*CPBA) como oxidante (Figura 5) [6].

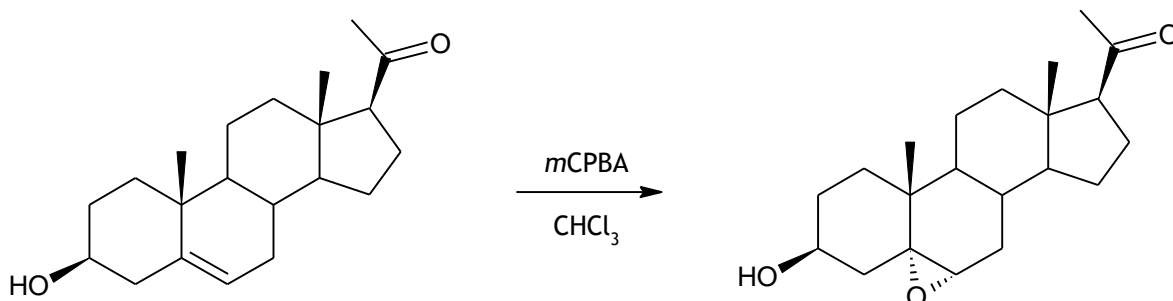


Figura 5: Esquema reacional da epoxidação da pregnenolona com *m*CPBA e triclorometano [6].

A utilização de clorito de sódio ( $\text{NaClO}_2$ ) em combinação com TBHP ou *N*-hidroxiftalimida também permite a oxidação alílica ou benzílica de diversos compostos, dependendo do substrato. Neste caso, a inexistência de catalisadores baseados em metais de transição é ambientalmente favorável [26].

Um outro grupo de investigação partiu de diferentes esteroides que possuíam uma dupla ligação em C5=C6 e oxidou-os, em posição alílica, submetendo-os a *N*-hidroxiftalimida e acetato de cobalto como catalisadores e TBHP como oxidante. Assim, efetuou-se a oxidação de forma eficiente, regiosseletiva e quimiosseletiva [19].

Mais recentemente, foi descrita a oxidação alílica de esteroides recorrendo a acetilacetato de vanádio e TBHP, que se revelou interessante pelo facto de ser possível remover passos de proteção de grupos hidroxilo uma vez que, usando catalisadores de vanádio, estes não são significativamente oxidados. Para além disso, a segurança, estabilidade e acessibilidade do catalisador tornam o processo atrativo [30].

Como se pode concluir dos exemplos acima mencionados, são diversas as formas que existem para proceder à oxidação alílica de esteroides, tendo cada uma as suas vantagens e desvantagens. Neste trabalho pretende-se oxidar alilicamente alguns compostos esteroides com recurso a condições de TBHP e catalisadores metálicos, principalmente sais de bismuto (III), pretendendo-se complementar os estudos previamente efetuados pelo grupo de investigação neste campo [25, 12].

Além disso, a oxidação de esteroides através de síntese química é um campo da investigação bastante atual pelo facto de os oxiesteroides apresentarem atividades biológicas interessantes, nomeadamente antitumoral, e de muitos deles não se encontrarem ainda comercialmente disponíveis [21].

## 2. Justificação do tema

Os esteroides pregnanos são moléculas esteroides que possuem 21 átomos de carbono [1]. Os processos oxidativos associados a este tipo de esteroides ou aos seus análogos químicos geram produtos interessantes a nível biológico e medicinal, nomeadamente aqueles que são oxidados a cetonas na posição 7, mantendo a dupla ligação na posição 5 [20].

Diversos estudos referem a utilidade dos compostos anteriormente mencionados devido à sua potencial atividade citotóxica, informação esta que se revelou fulcral durante o desenho desta investigação.

O trabalho laboratorial foi desenvolvido partindo de três substratos: acetato de pregnenolona, acetato de 16-desidropregnenolona (16-DPA) e progesterona. A escolha destes três compostos em específico prendeu-se com o facto de possuírem características estruturais propícias à oxidação alílica. Para além disso, para o estudo reacional que se pretendia, a semelhança estrutural dos três compostos era determinante.

A oxidação alílica é um processo que pode ser realizado com recurso a diversas condições, tal como referido anteriormente. Daquilo que se conhece até à data e de acordo com a pesquisa bibliográfica efetuada, não há indicação de um processo de um passo em que se obtenha simultaneamente uma oxidação alílica e uma epoxidação. Neste trabalho foram utilizadas condições de oxidação ambientalmente mais sustentáveis do que a maioria dos processos descritos, de acordo com a pesquisa bibliográfica efetuada, tendo também como objetivo reduzir os passos necessários à obtenção de um composto duplamente oxidado.

Assim, a escolha deste tema prende-se com duas questões essenciais: a tentativa de sintetizar mais eficazmente derivados oxidados de esteroides da série pregnano e a procura de atividade citotóxica nesses mesmos derivados, com vista ao potencial uso quimioterápico.

## 3. Objetivos

### 3.1. Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é a preparação de esteroides pregnanos oxidados tendo em vista a sua potencial aplicação quimioterápica.

Durante a síntese dos compostos referidos tem-se ainda como objetivo o estudo da reatividade dos mesmos.

### 3.2. Objetivos específicos

Com este trabalho pretende-se, numa primeira fase, estudar a reatividade de esteroides pregnanos perante condições oxidativas baseadas em TBHP e tricloreto de bismuto como catalisador, caracterizando estruturalmente os compostos obtidos.

Para isso, tentar-se-á, a partir do 16-DPA, obter um composto que corresponda a uma oxidação alílica na posição 7 da molécula e simultaneamente uma epoxidação nos carbonos 16 e 17 da mesma molécula, utilizando as condições oxidativas acima referidas. Para além disso, pretende avaliar-se o potencial mecanismo destas reações de oxidação mediante estudos envolvendo inibidores radicalares.

Ainda com este substrato como ponto de partida, mas utilizando condições oxidativas baseadas em peróxido de hidrogénio em meio alcalino, espera-se obter apenas a epoxidação nos carbonos 16 e 17, acetilando posteriormente o grupo hidroxilo presente no carbono 3.

Seguidamente, far-se-á reagir tanto a progesterona como o acetato de pregnenolona com TBHP e tricloreto de bismuto para tentar avaliar a possibilidade de epoxidação da dupla ligação, no primeiro caso, e oxidação alílica, no segundo.

Na segunda fase deste trabalho será estudado o efeito dos compostos obtidos anteriormente na proliferação de linhas celulares, concretamente de cancro da próstata (LNCaP e PC-3) para que possa ser avaliado o potencial quimioterápico dos esteroides. A avaliação da capacidade citotóxica dos compostos será feita com base em ensaios de viabilidade celular usando brometo de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio (MTT).

## 4. Parte Experimental

### 4.1. Material e reagentes

A parte experimental desta dissertação foi quase totalmente desenvolvida no laboratório de síntese química do Centro de Investigação em Ciências da Saúde (CICS) da Faculdade de Ciências da Saúde (FCS) da Universidade da Beira Interior (UBI). A componente de cultura celular e os ensaios MTT foram realizados na sala de culturas celulares, igualmente no CICS.

Os substratos, reagentes e solventes orgânicos utilizados foram adquiridos comercialmente e utilizados na forma em que foram recebidos.

O acetato de pregnenolona foi adquirido à Sigma-Aldrich, bem como o 16-DPA. A progesterona foi adquirida à Acros Organics. Os restantes substratos, nomeadamente o  $16\alpha,17\alpha$ -epoxi- $3\beta$ -hidroxipregn-5-en-20-ona e o  $16\alpha,17\alpha$ -epoxi-20-oxopregn-5-en- $3\beta$ -ilo foram produto de reações anteriores.

O TBHP, o tricloreto de bismuto, o ácido sulfúrico, o sulfito de sódio, o bicarbonato de sódio, o hidróxido de sódio, o peróxido de hidrogénio, o anidrido acético, o butil-hidroxitolueno e o TEMPO foram adquiridos à Sigma-Aldrich. O sulfato de sódio anidro proveio da José Manuel Gomes dos Santos, Lda., enquanto que o ácido clorídrico proveio da Panreac e a 4-dimetilaminopiridina (DMAP) da Fluka Analytical. O tiosulfato de sódio proveio também da Fluka Analytical.

O acetonitrilo comercial foi adquirido à Fluka Analytical, o etanol e o éter de petróleo 40-60°C à Sigma-Aldrich, o éter dietílico à Fisher Scientific, o metanol ao VWR Prolabo, o acetato de etilo e o tetrahidrofurano à Fisher Chemical e o diclorometano à Merck. Para colunas cromatográficas, utilizou-se o gel sílica 0,060-0,200 mm, 60A, da Kieselgel.

Os materiais utilizados adaptaram-se aos protocolos seguidos. Assim, foram utilizadas placas de aquecimento Heidolph, placas de sílica gel Kieselgel 60 F254 comerciais da marca Merck, câmara de revelação ultra-violeta CN-15.LC, evaporador rotativo da marca Büchi e espectrômetro Bruker Avance III 400.

## 4.2. Preparação de pregnanos oxidados

As reações de síntese ocorreram em balões de reação com refluxo, temperatura e agitação magnética. Para seguir o decurso da reação foram feitas cromatografias em camada fina em placas de sílica gel. A eluição das placas efetuou-se em câmaras de eluição, sendo os resultados observados sob luz ultravioleta de comprimento de onda de 254nm e seguidamente revelados através de submersão numa solução reveladora de etanol e ácido sulfúrico (95:5) com posterior aquecimento a 120°C. O fator de retenção (Rf) foi calculado com base na seguinte fórmula:

$$Rf = (\text{distância de migração da substância})/(\text{distância de migração da frente do eluente})$$

Após a finalização da reação, e no caso desta possuir mistura de compostos, em alguns casos fez-se separação com recurso a uma cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária gel sílica. Os solventes foram evaporados em evaporador rotativo. Para confirmação estrutural dos compostos, estes foram analisados num espectrômetro, que emitiu um espetro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

### 4.2.1. Oxidação alílica do acetato de pregnenolona

Num balão de fundo redondo colocou-se acetato de pregnenolona (0,25 mmol; 89,65 mg) que se dissolveu em acetonitrilo (1,5 ml). Adicionou-se TBHP (2,5 mmol; 0,45 ml) e tricloreto de bismuto (0,025 mmol; 8 mg). A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 70°C durante 23 horas [20].

A reação foi seguida com recurso a cromatografia em camada fina (CCF) utilizando como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 1:1. Após 23 horas foi possível verificar que a CCF apenas apresentava uma mancha principal com Rf=0,8.

A mistura reacional foi transferida para um matraz, onde foram adicionados 100 ml de sulfito de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>) e efetuou-se agitação durante cerca de 2 horas. Procedeu-se de seguida à extração com éter dietílico (3x50ml). A fase orgânica foi então lavada com 25ml de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) e, posteriormente, com 25ml de água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido obtido um líquido amarelo e oleoso, que foi seco em estufa de vácuo. Este produto foi

posteriormente sujeito a cromatografia em coluna (eluente: éter de petróleo 40-60°C - acetato de etilo 2:1). Obtiveram-se 74,6mg de produto, com um rendimento de 83%.

Após análise de <sup>1</sup>H RMN monodimensional do produto, foram obtidos os seguintes resultados:

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 0,63 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,18 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>), 2,02 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 2,10 (s, 3H, 21-H<sub>3</sub>), 4,68 (m, 1H, 3α-H), 5,69 (m, 1H, 6-H) [20].

#### 4.2.2. Oxidação alílica e epoxidação do 16-DPA

Num balão de fundo redondo colocou-se acetato de 16-desidropregnenolona (0,25 mmol; 89,13 mg) que se dissolveu em acetonitrilo (1,5 ml). Adicionou-se TBHP (2,5 mmol; 0,45 ml) e tricloreto de bismuto (0,025 mmol; 8 mg). A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 70°C durante 48 horas [31].

A reação foi seguida com recurso a CCF utilizando como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 1:2. Após 48 horas foi possível verificar que a CCF apresentava três manchas distintas.

A mistura reacional foi posta em contacto com 75 ml de uma solução aquosa de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> a 10%, que permaneceu sob agitação magnética durante algumas horas. Procedeu-se de seguida à extração com éter dietílico (4x50ml). A fase orgânica foi então lavada com 20ml de solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> à saturação e, posteriormente, com 40ml de água destilada. A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido seco o produto em estufa de vácuo. Este produto foi posteriormente sujeito a cromatografia em coluna (eluente: éter de petróleo 40-60°C - acetato de etilo 4:1). Obtiveram-se 3 produtos distintos, com R<sub>f</sub> de 0,47, 0,54 e 0,64. O produto correspondente à oxidação alílica e epoxidação do 16-DPA é o que possui o R<sub>f</sub> de 0,47, apresentando esta reação um rendimento de 10,4% para o referido produto. A fração que possui o R<sub>f</sub> de 0,54 deverá corresponder ao 7-oxo esteroide, onde não se encontra epoxidação, apresentando um rendimento de 13,1%, embora ainda tenha de se confirmar a análise espectral. O espectro do produto, que surgiu com R<sub>f</sub>=0,64 também não se revelou conclusivo.

Após análise de <sup>1</sup>H RMN monodimensional do produto de oxidação alílica e epoxidação do 16-DPA, foram obtidos os seguintes resultados:

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz): δ 0,99 (s, 3H, 18-H<sub>3</sub>), 1,15 (s, 3H, 19-H<sub>3</sub>), 1,96 (s, 3H, 21-H<sub>3</sub>), 1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,64 (t, 1H, H-16), 4,65 (m, 1H, H-3), 5,65 (s, 1H, H-6) [31].

#### 4.2.3. Epoxidação do 16-DPA

Num balão de fundo redondo dissolveu-se acetato de 16-desidropregnenolona (1 mmol; 356,51 mg) em metanol arrefecido a 15°C (23,88 ml). Adicionou-se lentamente uma solução de hidróxido de sódio (NaOH) 4M (0,71 ml) e uma solução de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a 30%

(1,43 ml). A reação decorreu sem agitação magnética, a uma temperatura de 15°C durante 24 horas [32].

A reação foi seguida com recurso a CCF utilizando-se como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 1:1. Após 24 horas foi possível verificar que a CCF apresentava uma mancha, distinta do substrato, com  $R_f=0,6$ .

À mistura reacional foram adicionados 50 ml de água fria. A solução resultante foi filtrada a vácuo e o sólido obtido no filtro foi dissolvido em 10ml de acetato de etilo. A fase aquosa foi extraída com acetato de etilo (3x30 ml). O sólido dissolvido em acetato de etilo foi adicionado à fase orgânica, que foi lavada com uma solução aquosa de ácido clorídrico (HCl) a 5% (25 ml), uma solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  a 10% (20 ml) e água destilada (2x25 ml). A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido o produto seco em estufa de vácuo. A reação apresentou um rendimento de 76%.

Após análise de  $^1\text{H}$  RMN monodimensional do produto, foram obtidos os seguintes resultados:

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  0,99 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,02 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,00 (s, 3H, 21- $\text{H}_3$ ), 3,49 (m, 1H, H-3), 3,65 (s, 1H, H-16), 5,31 (m, 1H, H-6) [32].

#### 4.2.4. Acetilação do 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxipregn-5-en-20-ona

Num balão de fundo redondo colocou-se 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxipregn-5-en-20-ona (produto resultante da epoxidação do 16-DPA) (0,5 mmol; 164,7 mg) que se dissolveu em tetrahidrofurano (THF) (2,7 ml). Adicionou-se anidrido acético (0,047 ml) e DMAP (15 mg). A reação decorreu com agitação magnética à temperatura ambiente durante 35 horas e 30 minutos [33].

A reação foi seguida com recurso a CCF utilizando como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 2:1. Após 35 horas e 30 minutos foi possível verificar que a CCF apresentava uma mancha distinta do substrato, com  $R_f=0,9$ .

O balão que continha a mistura reacional foi colocado no rotavapor para evaporação parcial do THF. O produto obtido através deste passo foi dissolvido em 300ml de diclorometano, procedendo-se à extração líquido-líquido com 50ml de HCl a 10%, 50ml de  $\text{NaHCO}_3$  à saturação e 100ml de água destilada. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido o produto seco em estufa de vácuo.

A reação apresentou um rendimento de 85%. Uma vez que, na CCF, só foi observada uma mancha, decidiu-se usar este produto diretamente na reação descrita em 4.2.5.

#### 4.2.5. Oxidação alílica do acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-20-oxopregn-5-en-3 $\beta$ -ilo

Num balão de fundo redondo colocou-se 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-20-oxopregn-5-en-3 $\beta$ -ilo (produto resultante da acetilação do 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxipregn-5-en-20-ona) (0,339 mmol; 121,19

mg) que se dissolveu em acetonitrilo (2,034 ml). Adicionou-se TBHP (3,39 mmol; 0,61 ml) e tricloreto de bismuto (0,034 mmol; 10,85 mg). A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 70°C durante 81 horas [31].

A reação foi seguida com recurso a CCF utilizando como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 1:2. Após 81 horas foi possível verificar que a CCF apresentava uma mancha distinta do substrato, com  $R_f=0,52$ .

A mistura reacional foi posta em contacto com 75 ml de uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  a 10%, que permaneceu sob agitação magnética durante algumas horas. Procedeu-se de seguida à extração com éter dietílico (4x50ml). A fase orgânica foi então lavada com 20ml de solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  à saturação e, posteriormente, com 40ml de água destilada. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido o produto seco em estufa de vácuo.

A reação apresentou um rendimento de 64,3%.

Após análise de  $^1\text{H}$  RMN monodimensional do produto, foram obtidos os seguintes resultados, similares aos da seção 4.2.2.:

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,02 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,19 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 2,00 (s, 3H, 21- $\text{H}_3$ ), 2,02 (s, 3H, 23- $\text{H}_3$ ), 3,68 (t, 1H, 16), 4,68 (m, 1H, 3), 5,69 (s, 1H, 6) [31].

#### 4.2.6. Tentativa de oxidação da progesterona

Num balão de fundo redondo colocou-se progesterona (0,25 mmol; 78,62 mg) que se dissolveu em acetonitrilo (1,5 ml). Adicionou-se TBHP (2,5mmol; 0,45 ml) e tricloreto de bismuto (0,025 mmol; 8 mg). A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 70°C durante 25 horas [31].

A reação foi seguida com recurso a CCF utilizando como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 1:2. Após 25 horas foi possível verificar que a CCF apresentava várias manchas distintas do substrato.

A mistura reacional foi posta em contacto com 75 ml de uma solução aquosa de  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  a 10%, que permaneceu sob agitação magnética durante algumas horas. Procedeu-se de seguida à extração com éter dietílico (4x50ml). A fase orgânica foi então lavada com 20ml de solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  à saturação e, posteriormente, com 40ml de água destilada. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido o produto seco em estufa de vácuo.

Dada a mistura complexa de compostos obtida no final da reação, de acordo com a CCF, e o não predomínio de nenhuma delas, não se julgou vantajoso separar todos os produtos.

### 4.3. Estudos de reatividade

#### 4.3.1. Estudo mecanístico com o inibidor radicalar butil-hidroxitolueno

Num balão de fundo redondo colocou-se acetato de 16-desidropregnenolona (0,25 mmol; 89,13 mg) que se dissolveu em acetonitrilo (1,5 ml). Adicionou-se TBHP (2,5 mmol; 0,45 ml), tricloreto de bismuto (0,025 mmol; 8 mg) e butil-hidroxitolueno (0,05 mmol; 0,011g). A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 70°C durante 49 horas [31].

A reação foi seguida com recurso a CCF utilizando como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 1:2. Após 49 horas foi possível verificar que a CCF apresentava três manchas distintas, todas relativas a produtos, sendo o perfil similar ao descrito na secção 4.2.2.

A mistura reacional foi posta em contacto com 75 ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ) a 5%, e permaneceu sob agitação magnética durante algumas horas. Procedeu-se de seguida à extração com éter dietílico (4x50ml). A fase orgânica foi então lavada com 20ml de solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  à saturação e, posteriormente, com 40ml de água destilada. A fase orgânica foi seca com  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anidro, filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido o produto seco em estufa de vácuo.

#### 4.3.2. Estudo mecanístico com o inibidor radicalar TEMPO

Num balão de fundo redondo colocou-se acetato de 16-desidropregnenolona (0,25 mmol; 89,13 mg) que se dissolveu em acetonitrilo (1,5 ml). Adicionou-se TBHP (2,5 mmol; 0,45 ml), tricloreto de bismuto (0,025 mmol; 8 mg) e TEMPO (0,25 mmol; 0,039 g). A reação decorreu com agitação magnética a uma temperatura de 70°C durante 48 horas [31].

A reação foi seguida com recurso a CCF utilizando como eluente acetato de etilo e éter de petróleo 40-60°C numa mistura 1:2. Após 48 horas foi possível verificar que a CCF apresentava uma mancha distinta do substrato, com  $R_f=0,5$ .

A mistura reacional foi posta em contacto com 75 ml de uma solução aquosa de tiosulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ) a 5%, e permaneceu sob agitação magnética durante algumas horas. Procedeu-se de seguida à extração com éter dietílico (4x50ml). A fase orgânica foi então lavada com 20ml de solução aquosa de  $\text{NaHCO}_3$  à saturação e, posteriormente, com 40ml de água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada a vácuo e evaporada em evaporador rotativo, tendo sido o produto seco em estufa de vácuo.

Obteve-se no final um produto, com  $R_f$  de 0,5. A reação teve um rendimento de 72,6%.

Após análise de  $^1\text{H}$  RMN monodimensional do produto, foram obtidos os seguintes resultados, similares aos da secção 4.2.2.:

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz):  $\delta$  1,13 (s, 3H, 18- $\text{H}_3$ ), 1,15 (s, 3H, 19- $\text{H}_3$ ), 1,96 (s, 3H, 21- $\text{H}_3$ ), 1,99 (s, 3H, 23- $\text{H}_3$ ), 3,61 (t, 1H, 16), 4,65 (m, 1H, 3), 5,65 (s, 1H, 6) [31].

#### 4.4. Avaliação biológica

Sendo o âmbito deste trabalho a preparação de pregnanos oxidados e ainda a avaliação básica da sua potencial atividade anti-tumoral, procedeu-se a uma avaliação biológica dos efeitos de alguns compostos químicos sintetizados na proliferação de duas linhas celulares.

##### 4.4.1. Material, equipamento e reagentes

Para a avaliação biológica dos compostos foram utilizados diversos materiais, equipamentos e reagentes.

O meio de cultura adequado às linhas celulares utilizadas, RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute), foi adquirido à Sigma Aldrich. Também a esta empresa foram adquiridos o antibiótico SP (solução de 10 000 unidades de penicilina e 10mg/mL de estreptomicina), a tripsina, o MTT, o DMSO e a L-Glutamina. O soro fetal bovino (FBS) utilizado provém da Biochrom AG, enquanto que o corante azul de tripano provém da Merck e o bicarbonato de sódio da Panreac.

A manutenção das condições de assepsia exigidas na manipulação das células foi garantida pelo ambiente estéril da câmara de fluxo laminar vertical NuAire de Classe II. A incubadora NuAire DHD Autoflow CO<sub>2</sub> Air-Jacketed proporcionou condições de temperatura e humidade adequadas ao correto crescimento das células. Para centrifugações foi utilizada a centrífuga Bioblock Scientific (Sigma-3K18C), enquanto que para a observação de células se utilizou o microscópio ótico Olympus CKX 40/41. O banho de aquecimento Fisher Scientific e o leitor de placas Bio-rad xmark spectrophotometer foram utilizados para aquecer soluções necessárias e para quantificar as absorvâncias dos cristais de formazano diluídos, respetivamente. Sempre que necessário, o pH das soluções foi medido com recurso a um medidor de pH Metrohm 620. As células foram cultivadas em T-Flasks da VWR e a avaliação biológica foi feita em placas de cultura 96 *multi well*, igualmente da VWR.

##### 4.4.2. Linhas celulares

Existem diversas linhas celulares disponíveis comercialmente que podem ser utilizadas para testar a atividade quimioterápica de compostos. Neste trabalho foram averiguadas as características antitumorais dos compostos com base no seu comportamento face a duas linhas celulares: LNCaP e PC-3.

###### LNCaP

A linha celular LNCaP (*Lymph Node Carcinoma of the Prostate*) é uma linha celular humana proveniente de uma metástase de adenocarcinoma da próstata localizada no nodo linfático supraclavicular esquerdo. Estas células sensíveis a androgénios foram obtidas em 1977, de um indivíduo do sexo masculino, caucasiano, de 50 anos [34]. A boa manutenção da qualidade maligna deste tipo de células bem como o seu fácil crescimento *in vitro* são duas características vantajosas para a investigação oncológica.

### PC-3

A linha celular PC-3 (*Prostate Cancer-3*) é uma linha celular humana proveniente de uma metástase óssea de adenocarcinoma da próstata. Estas células foram obtidas de um indivíduo do sexo masculino, caucasiano, de 62 anos. Não expressam recetores de androgénio nem antigénio específico da próstata (PSA) [35].

As duas linhas celulares diferem na sua resposta aos androgénios (o crescimento das LNCaP é inibido quando este tipo de hormonas são retirados do meio, enquanto que as PC-3 apresentam um crescimento independente da presença de androgénios no meio) mas também na forma de tumor que provocam. A linha celular LNCaP está associada a uma forma indolente, enquanto que a linha celular PC-3 se coaduna mais com uma forma agressiva do tumor [36].

#### **4.4.3. Cultura celular**

Para a sobrevivência celular, as células necessitam de um meio apropriado. O meio de cultura utilizado foi o mesmo para as duas linhas celulares nas quais os compostos foram testados: RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute). A preparação deste meio foi feita com água MiliQ, e com adição de bicarbonato de sódio, sendo o pH ajustado com soluções de NaOH e HCl de concentração 1M. De acordo com o protocolo do fornecedor, o pH final do referido meio deverá ser de 7,2.

Após a suplementação do meio com todos os compostos necessários (FBS e antibiótico SP), o meio foi esterilizado por filtração, identificado, datado e armazenado entre 4 e 8°C.

Previamente à utilização deste meio, foi feito um aquecimento no banho a 37°C.

#### Tripsinização

Quando a cultura celular presente no T-Flask apresenta uma confluência de 70-90% podemos proceder à tripsinização para posterior sementeira nos poços pretendidos. As células aderem normalmente à superfície do frasco onde a cultura se encontra, sendo, portanto, necessário colocá-las em suspensão antes da sementeira. A tripsina é uma protease que cliva péptidos no C-terminal de resíduos de aminoácidos lisina e arginina. Esta enzima atua ao nível das proteínas de adesão ao frasco, libertando as células da superfície do frasco, dissociando-as também umas das outras, passando estas a estar em suspensão.

O processo começa com a aspiração do meio de cultura do T-Flask, sendo posteriormente feita uma lavagem com 10ml de tampão fosfato salino (PBS) (90% água MiliQ e 10% PBS 10x). Após a remoção do PBS por aspiração, foram adicionados 3ml de tripsina ao frasco, que atuaram durante 3 minutos. A confirmação da suspensão celular foi feita por observação ao microscópio. Por forma a garantir a não inviabilidade celular, a tripsina deve ser neutralizada através da adição de meio completo ao frasco que, contendo FBS, inativará a enzima. A suspensão resultante é transferida para um tubo, sendo este centrifugado durante 8 minutos a 1000 rpm. O sobrenadante é descartado, enquanto que o pellet celular é ressuspensão em meio adequado

às células em questão. Esta suspensão celular livre de tripsina pode ser utilizada para sementeira em placas *multi well* com vista à avaliação biológica, ou para nova cultura celular.

#### Contagem e sementeira celular

Após ser obtida a suspensão celular anteriormente referida é necessário proceder à sua contagem, no caso de se pretender semear em poços para avaliação biológica. As células viáveis são contadas pelo método de exclusão do azul de tripano. Neste método a suspensão celular é diluída numa solução de azul de tripano numa proporção de 1:1. Recorre-se de seguida a uma câmara de Neubauer para auxiliar a contagem, que se enche cuidadosamente com a mistura de células e corante e a câmara é então colocada no microscópio ótico, para contagem das células. As células não viáveis tomarão uma coloração azul, enquanto que as células viáveis permanecerão não coradas. Deve ser contado o número de células viáveis em quatro quadrantes da câmara de Neubauer e feita uma média. Este número é multiplicado por 2 devido à diluição feita para a coloração. A aplicação da fórmula de Neubauer permitirá obter o valor da concentração inicial de células.

Para a sementeira celular nos poços da placa *multi well* utilizada usou-se uma solução inicial com densidade de  $2 \times 10^4$  células/mL. A placa *multi well* que se utilizou apresenta 96 poços, sendo que a sementeira foi feita em 60 deles, os centrais. Os restantes 36 poços circundantes devem conter água. Todos os poços devem apresentar um volume de 100  $\mu$ L de líquido. Durante 48h a placa foi incubada a 37°C numa atmosfera que continha 5% de CO<sub>2</sub> para promover o crescimento bem como a aderência celulares.

#### Preparação e incubação dos compostos

Terminadas as 48h de incubação, as placas são observadas ao microscópio para averiguar o estado do crescimento celular. Após verificação das condições adequadas, prossegue-se com o trabalho. Nesta investigação estudaram-se três compostos, R3, R5 e R16, tendo sido preparada uma solução-mãe a 10 mM de cada composto. Testaram-se os compostos a duas concentrações diferentes: 10  $\mu$ M e 50  $\mu$ M. Estas soluções foram preparadas em meio de cultura a partir de uma diluição da solução-mãe. Na figura 6 está representada a disposição dos compostos na placa de 96 *multi well*.

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>
<b>A</b>	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O
<b>B</b>	H <sub>2</sub> O	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	H <sub>2</sub> O
<b>C</b>	H <sub>2</sub> O	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	R3	H <sub>2</sub> O
<b>D</b>	H <sub>2</sub> O	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	H <sub>2</sub> O
<b>E</b>	H <sub>2</sub> O	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	R5	H <sub>2</sub> O
<b>F</b>	H <sub>2</sub> O	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	H <sub>2</sub> O
<b>G</b>	H <sub>2</sub> O	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	R16	H <sub>2</sub> O
<b>H</b>	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O	H <sub>2</sub> O

Figura 6: Representação da disposição dos compostos na placa de 96 *multi well*.

Nas linhas B, D e F encontram-se os compostos com concentração de 10  $\mu\text{M}$ , enquanto que nas linhas C, E e G se encontram os compostos com concentração de 50  $\mu\text{M}$ . A disposição dos compostos é igual para ambas as linhas celulares testadas.

Após colocar as células em contacto com os compostos sintetizados as placas foram incubadas novamente a 37°C com 5% de  $\text{CO}_2$ , durante 48h.

#### Ensaio de viabilidade celular - MTT

O MTT é um composto que dá origem a uma solução amarelo pálida que, em contacto com células vivas, produz cristais de formazano púrpura. Isto deve-se à clivagem do MTT pela succinato-desidrogenase presente nas mitocôndrias celulares. A quantidade de cristais de formazano é considerada diretamente proporcional à quantidade de células vivas, o que permite avaliar a viabilidade celular através de um ensaio espectrofotométrico. A insolubilidade dos referidos cristais no meio de cultura celular é ultrapassada através da dissolução destes em DMSO, o que permite obter soluções coradas adequadas ao ensaio colorimétrico [37, 38].

Assim, e por forma a realizar o ensaio de viabilidade celular nas células que estiveram em contacto com os compostos sintetizados, as placas foram retiradas da incubadora após o término do tempo de incubação. O líquido contido em cada poço onde foi colocado composto foi aspirado, sendo seguidamente feita uma lavagem com PBS, que foi também aspirado. A água existente nas linhas B a G da coluna 1 foi também removida e foram colocados 100  $\mu\text{L}$  da solução de MTT (5mg/ml em PBS) em todos os poços vazios. As placas foram de novo incubadas, durante 4h, a 37°C e numa atmosfera com 5%  $\text{CO}_2$ .

A adição do MTT foi feita na ausência de luz e as placas foram também devidamente protegidas, pelo facto do composto em questão ser fotossensível.

Após o tempo de incubação necessário, o sobrenadante presente nos poços experimentais foi aspirado, sendo adicionados a cada poço 100  $\mu\text{L}$  de DMSO para solubilização dos cristais formados. Efetuou-se posteriormente a leitura das absorvâncias a 570nm, com recurso a um espectrofotómetro.

#### **4.4.4. Análise estatística**

Após a realização do ensaio de viabilidade, os resultados gráficos de proliferação celular foram expressos em função do valor médio  $\pm$  desvio padrão. O teste *t*-Student foi utilizado para comparar os resultados, determinando-se assim a existência de diferenças significativas entre as médias. Considerou-se a diferença estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ .

## 5. Resultados e Discussão

### 5.1. Síntese Química

O trabalho de síntese química desenvolvido teve em vista a produção de compostos pregnanos oxidados. Para o estudo reacional em questão foram feitas 6 reações de síntese química de acordo com um plano experimental seguidamente explanado.

De acordo com a pesquisa bibliográfica efetuada foi possível perceber a importância da utilização de TBHP e catalisadores de bismuto na oxidação alílica de compostos. Assim, neste trabalho, sempre que se pretendeu efetuar tal alteração na molécula de substrato, foram essas as condições reacionais utilizadas.

Neste trabalho foram utilizados três substratos com estrutura química similar: acetato de pregnenolona, 16-DPA e progesterona.

O primeiro substrato em estudo foi então submetido às condições reacionais definidas para oxidação alílica, o que gerou o produto esperado (Figura 7) [25].

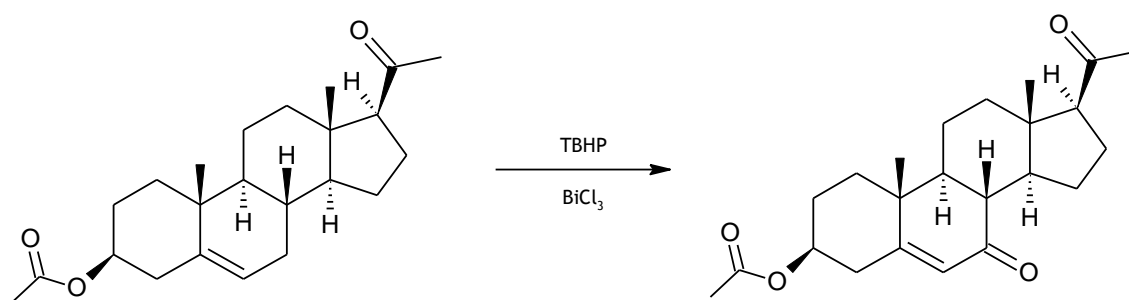


Figura 7: Esquema reacional da oxidação alílica do acetato de pregnenolona.

De facto, a obtenção de 5-en-7-cetonas a partir de  $\Delta^5$ -esteroides é referenciada na literatura existente como sendo frequente. Assim, foi possível neste trabalho obter uma oxidação desse tipo facilmente, recorrendo a condições reacionais que já se tinham demonstrado propícias, noutros estudos.

O segundo substrato, o 16-DPA, apresenta uma estrutura química altamente similar à do acetato de pregnenolona. Na verdade, estes apenas diferem pela existência de uma dupla ligação nos carbonos 16 e 17 no 16-DPA. Sendo as semelhanças estruturais tão evidentes, submeteu-se este substrato às mesmas condições reacionais com vista à obtenção de um composto alilicamente oxidado. Para além disso, a literatura refere ainda a possibilidade de oxidações de duplas ligações [10]. Os resultados foram ao encontro da teoria especulada com base na literatura, porém, num dos produtos da reação, para além do esperado, também terá ocorrido uma epoxidação no lugar da dupla ligação (Figura 8).

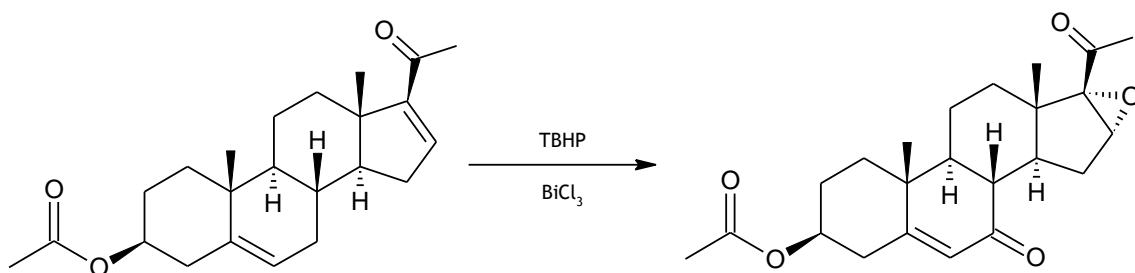


Figura 8: Esquema reacional da epoxidação e oxidação alílica do acetato de 16-desidropregnenolona.

Para além do produto representado na figura 8, terá sido também obtido o produto de oxidação alílica em C7 sem epoxidação [24].

Estas observações interessantes corroboram o facto de que a mesma condição química pode gerar resultados diferentes em função do  $\Delta^5$ -esteróide de partida.

Para confirmar a estrutura desta molécula, tentou-se obtê-la indiretamente. Assim, partindo do 16-DPA como substrato, começou por se obter o produto referente à epoxidação através do uso de peróxido de hidrogénio em meio alcalino (Figura 9).

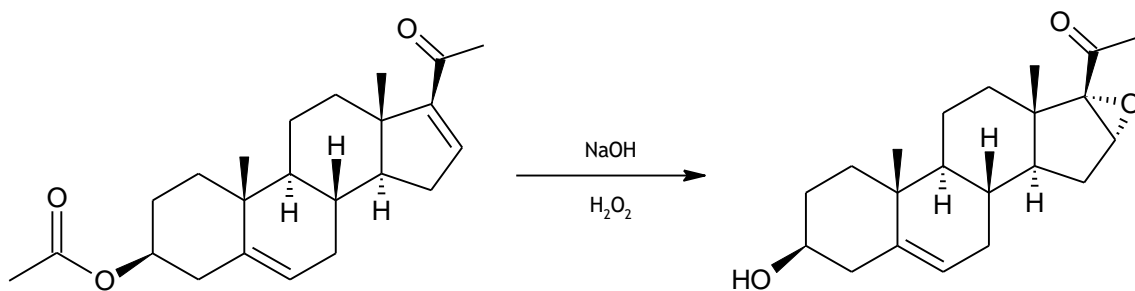


Figura 9: Esquema reacional da epoxidação do acetato de 16-desidropregnenolona.

Como nestas condições reacionais ocorreu também a hidrólise do grupo acetato presente no carbono 3, foi necessário um passo adicional de acetilação (Figura 10).

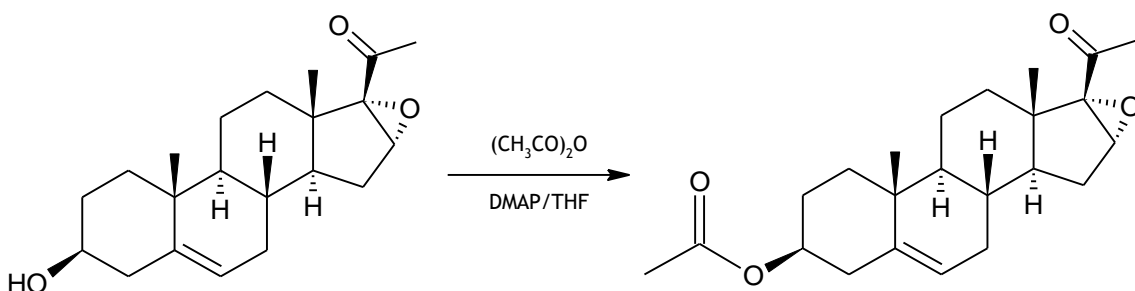


Figura 10: Esquema reacional da acetilação do 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxipreg-5-em-20-ona.

Finalmente, com o objetivo de obter o mesmo produto da reação do 16-DPA com TBHP/BiCl<sub>3</sub>, submeteu-se o produto da acetilação do 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-3 $\beta$ -hidroxipreg-5-em-20-ona às

condições reacionais de oxidação alílica anteriormente referidas, a qual ocorreu como pretendido (Figura 11).

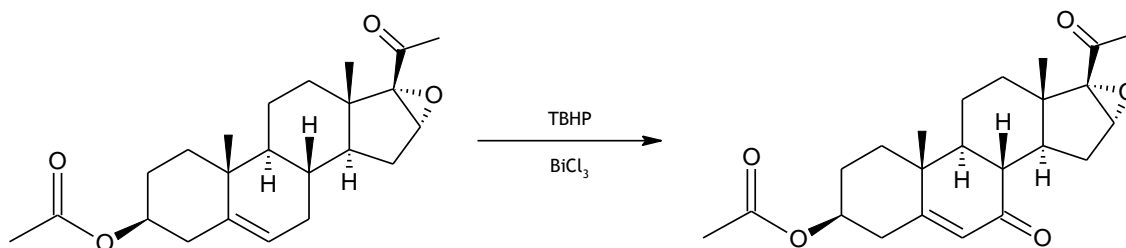


Figura 11: Esquema reacional da oxidação alílica do acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-20-oxopregn-5-en-3 $\beta$ -ilo.

Assim, foi possível confirmar a teoria inicial de que a utilização de condições de TBHP/BiCl<sub>3</sub> aplicadas ao 16-DPA originariam um composto alilicamente oxidado em C7 e epoxidado em C16,17. Essa confirmação foi feita com base na similaridade dos resultados dos espectros de <sup>1</sup>H RMN monodimensionais de ambos os produtos, que se apresentam nas seções 4.2.2. e 4.2.5.

Assim, perante uma nova reatividade - a capacidade da combinação TBHP/BiCl<sub>3</sub> também permitir epoxidar duplas ligações deficientes em elétrons - submeteu-se a progesterona às mesmas condições reacionais. De facto, este esteroide tem uma dupla ligação no carbono 4 da progesterona conjugada com uma cetona no carbono 3, sendo, aparentemente, um ambiente químico semelhante àquele no qual ocorreu a epoxidação no 16-DPA (carbonos 16 e 17 desta molécula). Além disso, e tal como no 16-DPA, esta mesma dupla ligação existente podia potencialmente propiciar uma reação de oxidação alílica.

Para além da referida síntese química, foram ainda feitos estudos mecanísticos com o intuito de provar as indicações bibliográficas em torno do potencial mecanismo radicalar envolvido na oxidação alílica de esteroides com TBHP e catalisadores metálicos [26]. Assim, utilizaram-se dois inibidores radicalares, o butil-hidroxitolueno e o TEMPO, que foram adicionados à reação de oxidação do 16-DPA com TBHP/BiCl<sub>3</sub>. A reação com o butil-hidroxitolueno ocorreu de forma similar à reação na sua ausência, tendo sido notado apenas um ligeiro atraso face ao intervalo de tempo no qual a reação decorreu, o que é compatível com o que está descrito na bibliografia [29]. Quanto ao que à adição do TEMPO às condições reacionais de TBHP com catalisadores de bismuto diz respeito, os resultados demonstraram ser muito diferentes do esperado [39]. A reação não foi inibida da forma que se esperava, tendo sido obtida a molécula resultante da epoxidação e oxidação alílica (acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-7,20-dioxopregn-5-en-3 $\beta$ -ilo), com rendimento de 73% e após um tempo similar ao observado na reação sem TEMPO. É de destacar que este produto foi obtido de forma isolada e num só passo ao contrário do que aconteceu na reação sem TEMPO. São necessários mais estudos que permitam compreender este resultado inesperado.

## 5.2. Avaliação Biológica

A avaliação da citotoxicidade contra linhas celulares cancerígenas foi feita para dois compostos sintetizados e para o relativo substrato. Assim, testaram-se em linhas celulares LNCaP e PC-3 (ambas relativas a adenocarcinoma da próstata) os compostos R3, R5 e R16. O composto R16 corresponde ao substrato, o 16-DPA, o composto R5 é o acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-20-oxopreg-5-en-3 $\beta$ -ilo e o composto R3 corresponde ao produto de oxidação alílica e epoxidação do 16-DPA.

Depois de purificar devidamente os compostos químicos resultantes das sínteses, e após a sua caracterização com recurso a RMN, foi avaliada a sua citotoxicidade com base num ensaio de MTT, como já referido.

Os valores de proliferação celular relativamente ao controlo obtidos apresentam-se na Tabela 1 e na Figura 12.

Tabela 1: Percentagem de proliferação celular relativamente ao controlo dos diversos compostos a duas concentrações diferentes em duas linhas celulares.

Composto \ Linha celular	LNCaP	PC-3
R3 10 $\mu$ M	148,296	40,056
R3 50 $\mu$ M	117,667	17,090
R5 10 $\mu$ M	47,168	18,618
R5 50 $\mu$ M	12,314	1,716
R16 10 $\mu$ M	73,980	75,317
R16 50 $\mu$ M	160,202	4,184

Como se pode verificar através da tabela e da sua representação gráfica, os compostos parecem ser, geralmente, mais ativos na linha celular PC-3. Ainda assim, os derivados da pregnenolona apresentam alguma atividade citotóxica em ambas as linhas celulares.

Para além disso, os efeitos de todos os compostos parecem ser dose-dependentes (excepto o composto R6 nas células LNCaP), sendo a citotoxicidade aumentada quando se aumenta a concentração de composto.

No que diz respeito ao efeito das alterações químicas feitas na molécula de substrato (R16) através da síntese, pode-se referir que o composto R5, apenas epoxidado em C16,17, parece ser mais interessante em termos citotóxicos do que o composto R3, que possui tanto a epoxidação em C16,17 como a oxidação alílica em C7. De facto, a literatura indica que a existência de grupos epóxido aumenta a citotoxicidade, mas não se encontrou, na pesquisa bibliográfica efetuada, indicação da contribuição da oxidação alílica em C7 para este facto [16]. Na verdade, a referência a modificações nos carbonos 3 ou 5 é mais frequentemente associada a atividades anti-tumorais. Tendo em conta que a avaliação biológica feita neste trabalho não foi extensa, apenas será possível inferir que derivados da pregnenolona epoxidados

têm, aparentemente, mais interesse do que compostos não epoxidados, questionando o benefício da presença do grupo 7-oxo.

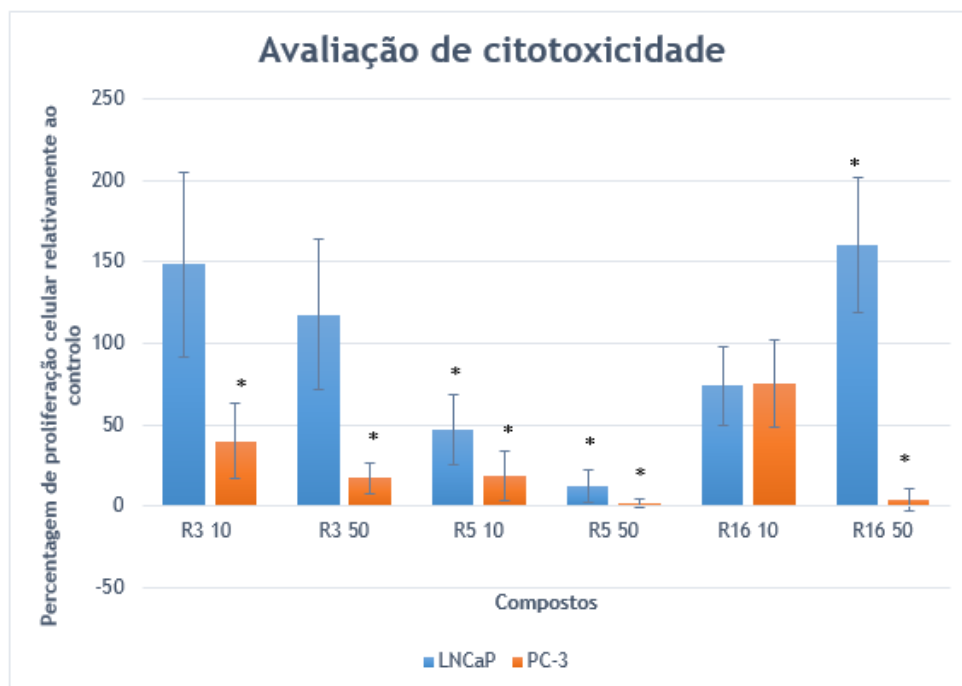


Figura 12: Gráfico representativo da percentagem de proliferação celular relativamente ao controlo para cada um dos três compostos, a duas concentrações diferentes, 10 e 50  $\mu\text{M}$ .

## 6. Conclusão

As condições reacionais envolvendo TBHP e utilizando como catalisadores sais de bismuto podem ser vantajosas quando se pretende proceder a algumas reações de oxidação. Desta forma, neste trabalho pretendeu-se aplicar as referidas condições em diversos substratos. Desta investigação retiraram-se algumas conclusões, indo umas ao encontro do que já se encontra descrito na bibliografia, e sendo outras avanços científicos.

Tal como descrito na bibliografia, o acetato de pregnenolona é oxidado à 7-cetona correspondente quando submetido a estas condições. Já o 16-DPA, não só é oxidado em C7, mas também sofre uma epoxidação em C16,17.

Ao submeter o 16-DPA a condições reacionais específicas (peróxido de hidrogénio em ambiente alcalino) que apenas originam uma epoxidação em C16,17 e acetilação do produto resultante, e seguidamente oxidar com TBHP combinado com  $\text{BiCl}_3$ , foi possível concluir que era obtida a mesma molécula que se obtém submetendo diretamente o 16-DPA a estas condições oxidativas. Neste caso, as condições de oxidação referidas apenas propiciaram a oxidação alílica, uma vez que a epoxidação já se encontrava realizada.

A pesquisa bibliográfica efetuada indicava que o mecanismo provável de oxidação alílica era radicalar. Com o intuito de alargar as informações acerca deste facto testou-se o substrato de

igual forma, adicionando apenas à reação um inibidor radicalar. Foram neste trabalho testados o butil-hidroxitolueno e o TEMPO. Concluiu-se destas experiências que o butil-hidroxitolueno apenas atrasa, em pouca extensão, a reação, sendo obtidos exatamente os mesmos produtos. Esta conclusão vai ao encontro do que se encontra descrito na bibliografia. Os resultados obtidos na reação que continha o inibidor radicalar TEMPO foram, por sua vez, bastante mais interessantes. Desta reação resultou um só produto, que foi devidamente caracterizado e identificado como correspondendo a uma oxidação alílica em C7 e uma epoxidação em C16,17 do 16-DPA. Assim, conclui-se que é possível obter a molécula acetato de 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -epoxi-7,20-dioxopregn-5-en-3 $\beta$ -ilo num único passo e sem necessidade de purificação em coluna cromatográfica.

Relativamente à avaliação biológica, os resultados demonstram que os compostos têm alguma citotoxicidade, potencialmente explorável no futuro. Além disso, parece existir uma maior ação antiproliferativa na linha celular PC-3 relativamente à LNCaP, e, aparentemente, o composto apenas epoxidado em C16,17 é mais potente do que apresenta ambas as alterações moleculares (oxidação alílica em C7 e epoxidação em C16,17).

O teste destes compostos num maior número de linhas celulares, incluindo uma linha celular não tumoral, que possa elucidar acerca da seletividade destes compostos, a utilização de outros inibidores radicalares e o teste de outros catalisadores reacionais são exemplos de perspectivas futuras interessantes por onde se pode dar continuidade a este trabalho.

## 7. Bibliografia

- [1] T. L. Lemke, D. A. Williams, V. F. Roche, and S. W. Zito, L. W. Wilkins, Ed. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Klu, 2013, p. 1500.
- [2] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "The hallmarks of cancer," (in eng), *Cell*, vol. 100, no. 1, pp. 57-70, Jan 7 2000.
- [3] M. Suggitt and M. C. Bibby, "50 years of preclinical anticancer drug screening: empirical to target-driven approaches," (in eng), *Clin Cancer Res*, vol. 11, no. 3, pp. 971-81, Feb 1 2005.
- [4] G. F. Ismael, D. D. Rosa, M. S. Mano, and A. Awada, "Novel cytotoxic drugs: old challenges, new solutions," (in eng), *Cancer Treat Rev*, vol. 34, no. 1, pp. 81-91, Feb 2008.
- [5] R. J. Pietras and O. K. Weinberg, "Antiangiogenic Steroids in Human Cancer Therapy," (in Eng), *Evid Based Complement Alternat Med*, vol. 2, no. 1, pp. 49-57, Mar 2005.
- [6] S. Kim and E. Ma, "Synthesis of pregnane derivatives, their cytotoxicity on LNCap and PC-3 cells, and screening on 5alpha-reductase inhibitory activity," (in eng), *Molecules*, vol. 14, no. 11, pp. 4655-68, 2009.
- [7] H. Xu *et al.*, "Oestrogen attenuates tumour progression in hepatocellular carcinoma," (in eng), *J Pathol*, vol. 228, no. 2, pp. 216-29, Oct 2012.
- [8] H. Y. Zhao, C. L. Shao, Z. Y. Li, L. Han, F. Cao, and C. Y. Wang, "Bioactive pregnane steroids from a South China Sea gorgonian *Carijoa* sp," (in eng), *Molecules*, vol. 18, no. 3, pp. 3458-66, 2013.
- [9] G. Szaloki, A. Pantzou, K. C. Prousis, O. Mavrofrydi, P. Papazafiri, and T. Calogeropoulou, "Design and synthesis of 21-alkynylaryl pregnenolone derivatives and evaluation of their anticancer activity," (in eng), *Bioorg Med Chem*, vol. 22, no. 24, pp. 6980-8, Dec 15 2014.
- [10] A. V. Silva-Ortiz *et al.*, "Synthesis and activity of novel 16-dehydropregnenolone acetate derivatives as inhibitors of type 1 5alpha-reductase and on cancer cell line SK-LU-1," (in eng), *Bioorg Med Chem*, vol. 23, no. 24, pp. 7535-42, Dec 15 2015.
- [11] J. Cui, L. Fan, Y. Huang, Y. Xin, and A. Zhou, "Synthesis and evaluation of some steroidal oximes as cytotoxic agents: structure/activity studies (II)," (in eng), *Steroids*, vol. 74, no. 12, pp. 989-95, Nov 2009.
- [12] J. F. Carvalho, M. M. Silva, J. N. Moreira, S. Simoes, and E. M. M. L. Sa, "Selective cytotoxicity of oxysterols through structural modulation on rings A and B. Synthesis, in vitro evaluation, and SAR," (in eng), *J Med Chem*, vol. 54, no. 18, pp. 6375-93, Sep 22 2011.
- [13] Y. Huang, J. Cui, S. Chen, C. Gan, and A. Zhou, "Synthesis and antiproliferative activity of some steroidal lactams," (in eng), *Steroids*, vol. 76, no. 12, pp. 1346-50, Nov 2011.
- [14] C. Gan, J. Cui, Y. Huang, L. Jia, and W. Wei, "Synthesis and antiproliferative activity of some steroidal lactone compounds," (in eng), *Steroids*, vol. 77, no. 3, pp. 255-9, Feb 2012.

- [15] C. Gan, L. Fan, J. Cui, Y. Huang, Y. Jiao, and W. Wei, "Synthesis and in vitro antiproliferative evaluation of some ring B abeo-sterols," (in eng), *Steroids*, vol. 77, no. 11, pp. 1061-8, Sep 2012.
- [16] P. Wang *et al.*, "Tumor cell growth inhibitory activity and structure-activity relationship of polyoxygenated steroids from the gorgonian *Menella kanisa*," (in eng), *Steroids*, vol. 78, no. 9, pp. 951-8, Sep 2013.
- [17] S. Yu, X. Ye, L. Chen, X. Y. Lian, and Z. Zhang, "Polyoxygenated 24,28-epoxyergosterols inhibiting the proliferation of glioma cells from sea anemone *Anthopleura midori*," (in eng), *Steroids*, vol. 88, pp. 19-25, Oct 2014.
- [18] Solomons and Fryhle, LTC, Ed. *Química Orgânica*, 8<sup>a</sup> ed. 2004.
- [19] Q. Zhao, C. Qian, and X. Z. Chen, "N-Hydroxyphthalimide catalyzed allylic oxidation of steroids with t-butyl hydroperoxide," (in eng), *Steroids*, vol. 94, pp. 1-6, Feb 2015.
- [20] S. M. Silvestre, "Novos processos de oxidação ambientalmente aceitáveis usando esteróides como substratos," Doutorado, Faculdade de Farmácia, Universidade de Coimbra, 2007.
- [21] M. L. Sa e Melo, M. M. Cruz Silva, L. Iuliano, and G. Lizard, "Oxysterols and related sterols: Chemical, biochemical and biological aspects," (in eng), *Steroids*, vol. 99, no. Pt B, pp. 117-8, Jul 2015.
- [22] M. A. Foustieris, A. I. Koutsourea, S. S. Nikolaropoulos, A. Riahi, and J. Muzart, "Improved chromium-catalyzed allylic oxidation of  $\Delta^5$ -steroids with t-butyl hydroperoxide," *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, vol. 250, no. 1-2, pp. 70-74, 2006.
- [23] B. A. Solaja, D. R. Milic, and L. I. Dosen-Micovic, "Oxidation of steroidal 5-en-3 beta-ols with Jones reagent in ether," (in eng), *Steroids*, vol. 59, no. 5, pp. 330-4, May 1994.
- [24] A. Sethi, A. Bhatia, G. Bhatia, A. Shrivastava, R. Prakash, "One pot synthesis of biologically active pregnane derivatives, their single crystal structures, spectroscopic characterization and theoretical calculations," *Journal of Molecular Structure* vol. 1052, pp. 76-84, 25 November 2013 2013.
- [25] J. A. R. Salvador and S. M. Silvestre, "Bismuth-catalyzed allylic oxidation using t-butyl hydroperoxide," *Tetrahedron Letters*, vol. 46, no. 15, pp. 2581-2584, 2005.
- [26] S. M. Silvestre and J. A. R. Salvador, "Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite," *Tetrahedron*, vol. 63, no. 11, pp. 2439-2445, 2007.
- [27] J. A.R. Salvador, S. M. Silvestre, and V. M. Moreira, "Catalytic Oxidative Processes in Steroid Chemistry: Allylic Oxidation,  $\beta$ -Selective Epoxidation, Alcohol Oxidation and Remote Functionalization Reactions," *Current Organic Chemistry*, vol. 10, no. 17, pp. 2227-2257, 2016.
- [28] A. R. J. Salvador, S. M. Silvestre, and V. M. Moreira, "Recent Developments in Oxidative Processes in Steroid Chemistry," *Current Organic Chemistry*, vol. 16, pp. 1243-1276, 2012.

- [29] E. S. Arsenou, A. I. Koutsourea, M. A. Fousteris, and S. S. Nikolaropoulos, "Optimization of the allylic oxidation in the synthesis of 7-keto-delta5-steroidal substrates," (in eng), *Steroids*, vol. 68, no. 5, pp. 407-14, May 2003.
- [30] W. S. Grainger and E. J. Parish, "Allylic oxidation of steroidal olefins by vanadyl acetylacetonate and tert-butyl hydroperoxide," (in eng), *Steroids*, vol. 101, pp. 103-9, Sep 2015.
- [31] M. C. V. M. Silva, "A funcionalização dos anéis B e D de esteroides da série pregnano na preparação de potenciais fármacos quimioterápicos," Mestrado, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade da Beira Interior, 2012.
- [32] M. F. M. Geraldês, "Descoberta e desenvolvimento de esteróides da série pregnano com acção anticancerígena," Mestrado, Departamento de Química, Universidade da Beira Interior, 2011.
- [33] R. Murugan and E. F. V. Scriven. (2003) Applications of Dialkylaminopyridine (DMAP) Catalysts in Organic Synthesis. *Aldrichimica Acta*. 21-26.
- [34] A. T. C. Collection. (27-09-2016). *LNCaP clone FGC (ATCC ® CRL-1740™)*. Disponível em: <https://www.lgcstandards-atcc.org/Products/All/CRL-1740.aspx>
- [35] Sigma-Aldrich. (27-09-2016). *PC-3 Cell Line Human*. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/90112714?lang=pt&region=PT>
- [36] S. Tai *et al.*, "PC3 Is a Cell Line Characteristic of Prostatic Small Cell Carcinoma," (in eng), *Prostate*, vol. 71, no. 15, pp. 1668-79, Nov 2011.
- [37] Sigma-Aldrich. (29-09-2016). *Cell Viability and Proliferation*. Disponível em: <http://www.sigmaaldrich.com/technical-documents/articles/biofiles/cell-viability-and-proliferation.html>
- [38] T. Mosmann, "Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays," (in eng), *J Immunol Methods*, vol. 65, no. 1-2, pp. 55-63, Dec 16 1983.
- [39] S. Erbo *et al.*, "Tetrabutylammonium Iodide Catalyzed Synthesis of Allylic Ester with tert-Butyl Hydroperoxide as an Oxidant," *Organic Letters* vol. 14, pp. 3384-3387, 2012.



# Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

## 1. Introdução

A Farmácia Comunitária é uma das grandes áreas de intervenção do farmacêutico. Nesta, para além da conhecida e evidente dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde ao público em geral, existe também a prestação de cuidados de saúde (onde se inserem as medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos), a preparação de medicamentos manipulados e o aconselhamento em geral.

Através do desempenho das suas funções na Farmácia Comunitária, o farmacêutico representa um dos pilares da saúde na sociedade, por ser um profissional com formação na área e com grande proximidade à população.

O meu Estágio Curricular foi realizado na Farmácia Parente, na Covilhã, e teve a duração de 3 meses, tendo decorrido de janeiro a abril de 2016.

## 2. Organização da Farmácia

Este ponto abordará a legislação que rege as Farmácias Comunitárias em Portugal no geral, particularizando a estrutura da Farmácia Parente (FP) em termos de espaço, equipamento e recursos humanos.

### 2.1. Princípios Básicos da Legislação Farmacêutica em Vigor

As seguintes afirmações baseiam-se no disposto no Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, que regula o regime jurídico das farmácias de oficina, com as respetivas alterações [1].

A Farmácia é, por excelência, o local da dispensa aconselhada de medicamentos e outros produtos de saúde ao público em geral. Para além desta prática, está legislada, pela Portaria nº 1429/2007 de 2 de novembro, a possibilidade da prestação de serviços farmacêuticos que visam melhorar a saúde dos utentes, sendo estes o “apoio domiciliário, administração de primeiros socorros, administração de medicamentos, utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, administração de Vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, programas de cuidados farmacêuticos, campanhas de informação e colaboração em programas de educação para a saúde” [2].

Relativamente à propriedade de uma farmácia, esta pode ser detida por uma pessoa singular ou por uma sociedade comercial, havendo um limite de quatro farmácias por proprietário. No caso da FP, a proprietária é singular, possuindo apenas esta farmácia.

Para além do proprietário da farmácia, verifica-se também a existência de um diretor técnico, que pode ou não ser a mesma pessoa. Em qualquer um dos casos, a direção técnica e a propriedade são independentes, isto é, as funções técnicas desempenhadas são específicas de cada cargo, bem como o código deontológico que se aplica à prática farmacêutica. O diretor técnico é um farmacêutico que desempenha funções de elevada responsabilidade na farmácia, sendo a sua presença requerida durante todo o horário de funcionamento da farmácia. No caso da impossibilidade da presença deste, um substituto, que possua o grau de farmacêutico, deve ser nomeado pela proprietária. De acordo com a legislação em vigor, o diretor técnico é o responsável pelos atos farmacêuticos que se praticam na farmácia. Este deve assegurar-se de que não só é feito um aconselhamento adequado acerca dos medicamentos, promovendo o seu uso racional, mas também de que é apresentada uma prescrição médica no ato de dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). O controlo das condições de higiene e segurança da farmácia, do bom estado de conservação dos medicamentos e da existência de uma quantidade suficiente de medicamentos em *stock* são também responsabilidade do diretor técnico. Para além disso, este deve ainda garantir o cumprimento do código deontológico farmacêutico, bem como da legislação aplicável em vigor [3]. No que à FP diz respeito, o cargo da Direção Técnica é detido pela proprietária, que cumpre todos os deveres acima especificados.

## 2.2. Farmácia como Local de Prestação de Cuidados de Saúde

A Farmácia foi, durante muitos anos, vista como um espaço que teria apenas uma finalidade principal: a dispensa de medicamentos ao utente. Hoje em dia, para além dessa prática, é possível fazer-se na farmácia todo um acompanhamento do doente.

A dispensa de medicamentos ao público em geral é uma prestação importante de um cuidado de saúde, uma vez que o profissional de saúde (farmacêutico ou técnico de farmácia) que se encontra a mediar a entrega do produto ao utente é, muitas vezes, o último contacto que este terá com um profissional informado que o possa aconselhar da melhor forma. Em adição ao que foi referido é importante salientar o dever que o farmacêutico tem em promover o uso racional do medicamento. Assim, devemos considerar que nestes casos e como profissionais de saúde estamos sempre a praticar o ato sagrado da dispensa, e devemos empenhar-nos nele de igual forma, independentemente do tipo de produto que está a ser dispensado.

Para além da dispensa de medicamentos (sujeitos ou não a receita médica) podem também ser dispensados na farmácia os produtos que se encontram legislados pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto: “substâncias medicamentosas, medicamentos e produtos veterinários, medicamentos e produtos homeopáticos, produtos naturais, dispositivos médicos, suplementos alimentares e produtos de alimentação especial, produtos fitofarmacêuticos, produtos cosméticos e de higiene corporal, artigos de puericultura e produtos de conforto”[3]. Tal como referido anteriormente, e tendo consciência de que a Farmácia é, muitas vezes, o

local onde a população em geral se dirige para obter informações de saúde, é importante que durante o momento de interação com o utente sejam prestados os esclarecimentos necessários à correta utilização de qualquer um dos produtos que este irá levar, especialmente se forem produtos que não necessitem de qualquer interação prévia com um médico para serem adquirido. Nestes casos, o farmacêutico será o único profissional a mediar a aquisição, e deve assegurar-se de que os itens irão ser utilizados da melhor forma, cumprindo assim o objetivo de melhorar o bem-estar do utente.

A prestação de cuidados de saúde que se encontra presente na Farmácia Comunitária vai bem mais além da simples dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde ao público. Conforme o que se encontra legislado na Portaria nº 1429/2007 de 2 de novembro, também a possibilidade da prestação de serviços farmacêuticos que visam melhorar a saúde dos utentes, tais como “apoio domiciliário, administração de primeiros socorros, administração de medicamentos, utilização de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica, administração de Vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, programas de cuidados farmacêuticos, campanhas de informação e colaboração em programas de educação para a saúde” é permitida numa Farmácia Comunitária [2].

Desta forma, e resumindo o que anteriormente foi dito, pode ser afirmado que uma Farmácia Comunitária é um local de grande interesse em termos de saúde para a comunidade. A Farmácia é um pilar não só na aquisição de produtos de saúde, mas também em diversas áreas de cuidados de saúde, quer em termos informativos, quer em termos de apoio, promovendo o bem-estar da população.

## 2.3. Estrutura da Farmácia

### 2.3.1. Espaço

Sendo a Farmácia um local de atendimento ao público onde são prestados serviços de saúde, é necessário que sejam cumpridos os requisitos legais que garantam as condições ideais à execução correta dos procedimentos. Assim, é possível encontrar no Anexo da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, a legislação que serve de base às áreas mínimas presentes numa Farmácia Comunitária. A lista dos espaços (com áreas) que devem obrigatoriamente existir numa farmácia comunitária pode encontrar-se no referido documento: “área útil total mínima de 95 m<sup>2</sup>; sala de atendimento ao público com, pelo menos, 50 m<sup>2</sup>; armazém com, pelo menos, 25 m<sup>2</sup>; laboratório com, pelo menos, 8 m<sup>2</sup>; instalações sanitárias com, pelo menos, 5 m<sup>2</sup>; gabinete de atendimento personalizado, exclusivamente para a prestação dos serviços a que alude o n.º 2 do artigo 3.º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, com, pelo menos, 7 m<sup>2</sup>” [4].

Uma ilustração do espaço da FP, que se localiza na Covilhã, na rua 1º de Dezembro, pode ser encontrada no Anexo 1.

Podemos observar na referida ilustração da FP que esta apresenta 2 pisos, sendo um deles subterrâneo. O atendimento ao público é realizado no piso 0, onde se encontra a entrada. Neste andar podemos observar a existência de uma sala de espera prévia ao balcão de atendimento, sendo, porém, este espaço aberto e contínuo. O balcão de atendimento é único, mas possui dois postos informáticos separados e duas impressoras de balcão.

Nesta área, e de acordo com o que se encontra legislado para o armazenamento de medicamentos e produtos de saúde, que está abordado de forma mais extensiva no ponto 5.3. deste relatório, podemos encontrar:

- Três vitrinas fechadas que contêm produtos de cosmética, dermocosmética e puericultura;
- Dois expositores que contêm produtos de higiene dentária e meias de compressão;
- Um tensiómetro;
- Uma balança que inclui medição de altura para adultos;
- Uma balança que inclui medição de altura para bebés.

Atrás do balcão de atendimento existe um armário contínuo que separa a parte visível ao público da parte posterior, não visível ao público, onde se encontra o acesso ao piso -1. Na parte não visível ao público encontram-se armazenados os medicamentos, de acordo com a legislação em vigor (especificada no ponto 5.3.), em armários com prateleiras e com gavetas destinadas ao efeito. Nesta área existe um computador que está ligado a uma das impressoras de balcão, o que permite executar uma série de tarefas a ela associadas, mas que é frequentemente utilizado para fazer encomendas e rececionar os produtos encomendados. Existe um gabinete anexo a esta parte, onde podemos encontrar um outro computador, sendo este utilizado para assuntos internos referentes à gestão da farmácia. É nesta área que podemos encontrar, devidamente armazenada, muita documentação essencial para o funcionamento da farmácia.

O laboratório para a preparação de medicamentos manipulados ou de outros que exijam uma preparação prévia à dispensa encontra-se também neste piso.

O piso inferior, subterrâneo, funciona essencialmente como armazém. Munida de diversos armários, prateleiras, frigorífico e gavetas, é nesta zona que podemos encontrar todo o *stock* para reposição de produtos existentes na farmácia. As instalações sanitárias localizam-se também neste piso.

Este estabelecimento encontra-se aberto das 9h00 às 19h00 de segunda a sexta-feira e das 9h00 às 13h00 ao sábado, encerrando aos domingos e feriados, exceto nos dias de serviço permanente ao público.

### 2.3.2. Equipamento

Para o desenvolvimento normal das suas atividades, a Farmácia Comunitária deve estar munida de diversos equipamentos.

De acordo com o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, esta deve possuir, pelo menos:

- Balanças, material de vidro, equipamento de laboratório, farmacopeias, formulários e documentação oficial, todos de acordo com a legislação em vigor;
- Termómetros e higrómetros para monitorização das corretas condições de temperatura e humidade de conservação dos medicamentos;
- Frigoríficos e outros equipamentos que permitam que os medicamentos e produtos que exigem condições especiais de conservação sejam devidamente armazenados.

Dada a necessidade de precisão das medições feitas com os equipamentos da farmácia, é imprescindível que os aparelhos de encontrem calibrados.

Os equipamentos existentes nas farmácias devem cumprir os requisitos necessários ao seu bom funcionamento, sendo periodicamente validados e alvo de manutenções.

### 2.3.3. Recursos humanos

A acrescentar ao que já foi referido no ponto 2.1, convém salientar que a legislação mais recente acerca do pessoal da farmácia divide-o em dois quadros: quadro farmacêutico e quadro não farmacêutico. Esta refere que a maioria dos trabalhadores devem ser farmacêuticos, estabelecendo a existência de um mínimo de dois farmacêuticos na farmácia, contando já com o diretor técnico. Para além dos farmacêuticos, poderão existir na farmácia os técnicos de farmácia e outro pessoal devidamente habilitado [3, 5]. A FP conta com a colaboração de três técnicos de farmácia e uma farmacêutica, para além da diretora técnica.

Tendo em conta o que foi anteriormente referido, o quadro do pessoal da FP está apresentado na Tabela 1.

Tabela 2: Quadro de Pessoal da Farmácia Parente.

Quadro	Cargo	Nome
Quadro Farmacêutico	Diretora Técnica	Dra. Júlia Duarte Dias Patrício
	Farmacêutica	Dra. Evgenia Pervukhina
Quadro Não Farmacêutico	Técnico de Farmácia	António Gomes
	Técnica de Farmácia	Cristina Martins
	Ajudante Técnica de Farmácia	Tatiana Pinho

Para garantir o bom funcionamento da farmácia é conveniente que as funções dos diversos trabalhadores estejam claramente definidas, sabendo cada uma quais são as suas

responsabilidades. A Norma 2 do Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, bem como a legislação referente à prática farmacêutica que já foi referida anteriormente, encarregam-se de definir essas responsabilidades. Assim, podemos afirmar que, de uma forma geral, os farmacêuticos são responsáveis por garantir, dentro da medida do possível, a eficácia e segurança do tratamento do doente. Para alcançar tal objetivo é necessário garantir a qualidade do serviço prestado. O farmacêutico é, então, responsável por garantir que o pessoal que trabalha na farmácia possui formação adequada às funções que desempenha, supervisionando e avaliando esse mesmo desempenho [6]. De acordo com o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, e no âmbito da Farmácia Comunitária, são da exclusiva responsabilidade do farmacêutico as seguintes tarefas:

- Preparação, controlo, seleção, aquisição, armazenamento e dispensa de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos, em farmácias abertas ao público;
- Interpretação e avaliação das prescrições médicas;
- Informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização;
- Acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos.

Neste âmbito, é ainda importante salientar que, na FP, todos os funcionários possuem um cartão de identificação, que utilizam em local visível. Nesse cartão consta o seu nome e o seu título profissional, de acordo com a legislação em vigor [1].

### **3. Informação e Documentação Científica**

#### **3.1. Fontes de Informação Acessíveis na Farmácia**

A importância da existência de fontes de informação acessíveis na farmácia é facilmente compreendida se pensarmos na importância que o conselho farmacêutico adquire junto da população. Durante o meu estágio tive oportunidade de presenciar, por diversas vezes, aconselhamento personalizado a utentes que se deslocavam à farmácia com as mais diversas questões.

É de todo conveniente que a farmácia possua uma biblioteca básica onde possam ser consultadas informações fidedignas de forma rápida.

De acordo com a legislação em vigor, as Farmácias devem possuir obrigatoriamente a Farmacopeia Portuguesa, bem como outros documentos que o INFARMED requeira [1].

A FP possui cinco exemplares da Farmacopeia (Farmacopeia V, VI, VII, VIII e IX); dois exemplares do Formulário Galénico Português (1ª Adenda (2005) e Edição de 2007); o Manual de Antibióticos Antibacterianos (de João Carlos de Sousa); várias edições do Prontuário Terapêutico incluindo a mais atual; um livro de protocolos de produção de soluções da Associação Nacional das Farmácias e um livro de Dermofarmácia e Cosmética (de L. Nogueira Prista, Maria Fernanda Guedes Bahia e Edmundo Vilar).

Para além destas publicações, a FP tem acesso à Internet, podendo o mesmo ser feito em qualquer um dos computadores da parte restrita da farmácia, para pesquisa rápida de qualquer dúvida que surja.

## **4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde**

### **4.1. Regime Jurídico dos Medicamentos e Distinção de Outros Produtos de Saúde**

Numa farmácia comunitária podemos encontrar diversas categorias de produtos de saúde, das quais os medicamentos fazem parte. Os medicamentos podem ser divididos em 4 grandes grupos: medicamentos de uso humano, medicamentos de uso veterinário, medicamentos manipulados e estupefacientes e psicotrópicos.

De acordo com o que se encontra legislado, um medicamento pode ser definido como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [7, 8]. Dentro da grande categoria dos medicamentos, podemos fazer uma distinção entre medicamentos de referência e medicamentos genéricos, distinção essa que se reveste de grande importância atualmente uma vez que as prescrições são feitas por princípio ativo, o que permite ao utente escolher o laboratório do qual pretende adquirir o produto. Assim, o farmacêutico deve estar consciente de que um medicamento de referência é um “medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos” e um medicamento genérico é “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados” [7]. Para além dos medicamentos preparados em laboratórios, que vêm já em confeções prontas a serem vendidas, é possível que se façam na farmácia medicamentos manipulados. Assim, é conveniente distinguir também um preparado oficial de uma fórmula magistral: preparado oficial é “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”, enquanto que uma fórmula

magistral se refere a “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” [7].

Por fim, será importante fazer uma distinção entre as principais categorias de medicamentos que são dispensados na farmácia comunitária. Desta forma, pode-se começar por distinguir os dois grupos principais de requisições que podem ser feitas na farmácia: medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Os MSRM são aqueles que só podem ser cedidos ao utente numa farmácia caso este apresente uma receita médica. Este tipo de medicamentos tem um preço de venda ao público (PVP) externo à farmácia. Conforme se encontra legislado, deste grupo fazem parte os medicamentos que possam potencialmente trazer algum risco à saúde do doente se forem administrados sem a devida supervisão, caso os medicamentos estejam a ser administrados com uma finalidade que não é a que se encontra prevista, caso se insira na sua constituição do medicamento algum tipo de substância da qual a atividade ou reações adversas necessitam de um maior estudo e todos os tipos de formulações para administração por via parentérica [7]. Todos os outros tipos de medicamentos podem ser classificados como MNSRM. Estes podem ser dispensados quer em farmácias, quer noutros pontos de venda autorizados, e não possuem um PVP tabelado, podendo o ponto de venda ajustar o PVP conforme o preço de compra e de acordo com margens de lucro específicas, que no caso da FP são dependentes do IVA.

Como já foi referido anteriormente, a farmácia é um local onde se pode fazer a dispensa de medicamentos, mas não só. Desta forma, e indo ao encontro do que foi feito durante o meu estágio, posso apresentar de seguida uma pequena lista dos produtos de saúde existentes na FP: medicamentos, dispositivos médicos, produtos fitoterapêuticos, produtos homeopáticos, produtos dermocosméticos, nutracêuticos e suplementos alimentares.

## 4.2. Sistemas de Classificação de Medicamentos

A grande diversidade de medicamentos existentes no mercado obriga à existência de sistemas de classificação, para que estes possam ser racionalmente agrupados. Os sistemas de classificação existentes têm por base uma lógica própria, que será seguidamente explicada.

### 4.2.1. Classificação ATC

A classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) [9] é um sistema de classificação de medicamentos desenvolvido pela Organização Mundial de Saúde (OMS), sendo por isso utilizada de forma universal. Este sistema agrupa os medicamentos de acordo com o órgão ou sistema no qual eles produzirão o seu efeito, o seu uso terapêutico principal e o seu princípio ativo, daí ser denominada como classificação anatómica, terapêutica e química. Dentro deste método existem cinco níveis diferentes e sequenciais de classificação. Dentro de cada nível existem grupos, que são identificados por letras ou números. Ao avançar no nível, vão sendo cada vez

mais definidas as características, restringindo o número de fármacos que se inserem no grupo, até que finalmente se obtém um código final referente a uma só substância em específico. A Tabela 2 surge como um quadro exemplo dos diferentes níveis e grupos a que pertence o princípio ativo “metformina”.

Tabela 3: Classificação ATC da Metformina.

Nível	Grupo	Código Associado
1º - Grupo Anatômico	Aparelho Digestivo e Metabolismo	A
2º - Subgrupo Terapêutico	Medicamentos usados na Diabetes	A10
3º - Subgrupo Farmacológico	Medicamentos hipoglicemiantes orais	A10B
4º - Subgrupo Químico	Biguanidas	A10BA
5º - Substância Química	Metformina	A10BA02

Assim, de acordo com o sistema de classificação ATC, a Metformina possui o código A10BA02. Este código é universal e pertence somente a esta molécula.

No entanto, é possível que à mesma molécula sejam atribuídos dois ou mais códigos ATC diferentes. Esta situação é justificada pelo facto de dosagens e formas farmacêuticas diferentes poderem ser utilizadas terapêuticamente de maneiras diferentes, o que influencia quer o grupo anatómico quer os subgrupos terapêutico e farmacológico.

#### 4.2.2. Classificação Farmacoterapêutica

A classificação farmacoterapêutica é a forma de classificação de medicamentos e dispositivos médicos que impera em Portugal. Foi desenvolvida com o intuito de aproximar o sistema de classificação nacional do que foi desenvolvido pela OMS, constando do documento legislativo uma tabela que os relaciona. Este tipo de sistema de classificação é adotado pelo Prontuário Terapêutico, pelo Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, pelos processos de autorização de introdução no mercado de medicamentos e pelos instrumentos que regulam a participação do Estado no preço dos medicamentos.

São distinguidos 20 grupos terapêuticos principais: Medicamentos anti-infecciosos; Sistema Nervoso Central; Aparelho Cardiovascular; Sangue; Aparelho Respiratório; Aparelho Digestivo; Aparelho Geniturinário; Hormonas e Medicamentos usados no tratamento das Doenças Endócrinas; Aparelho Locomotor; Medicação Antialérgica; Nutrição; Corretivos da Volémia e das Alterações Eletrolíticas; Medicamentos usados em Afeções Cutâneas; Medicamentos usados

em Afeções Otorrinolaringológicas; Medicamentos usados em Afeções Oculares; Medicamentos Antineoplásicos e Imunomoduladores; Medicamentos usados no Tratamento de Intoxicações; Vacinas e Imunoglobulinas; Meios de Diagnóstico e Material de Penso; Hemostáticos Locais; Gases Medicinais e Outros Produtos. Dentro destes grupos existem subgrupos que permitem fazer uma distinção mais pormenorizada dos produtos, não chegando, no entanto, a discriminação a ser tão precisa como a do sistema de classificação ATC, na medida em que não existe neste sistema um código correspondente a uma molécula, mas sim a um conjunto de moléculas.

#### 4.2.3. Classificação por Forma Farmacêutica

As formas farmacêuticas nas quais os medicamentos podem ser apresentados estão definidas no Formulário Galénico Português. Aqui é possível encontrar distinção entre cápsulas (duras, moles, gastrorresistentes e de libertação modificada), comprimidos (não revestidos, efervescentes, solúveis, dispersíveis, revestidos, com revestimento gastrorresistente, de libertação modificada, para atuar na cavidade bucal), drogas vegetais para tisanas, emulsões, espumas medicamentosas, extratos (fluidos, moles ou firmes, secos), gomas para mascar medicamentosas, granulados, lápis, líquidos para aplicação cutânea (champôs, espumas para aplicação cutânea, linimentos, loções), pós (para administração oral, para aplicação local), preparações de drogas vegetais, preparações líquidas para uso oral, preparações para inalação (preparações líquidas para inalação, pós para inalação), preparações para irrigação, preparações para uso auricular (preparações líquidas para instilação ou pulverização auricular, preparações semissólidas para uso auricular, pós para uso auricular, líquidos para lavagem auricular, tampões auriculares), preparações para uso nasal (gotas nasais e líquidos para pulverização nasal, pós para uso nasal, preparações semissólidas para uso nasal, soluções para lavagem nasal, lápis para uso nasal), preparações para uso parentérico (preparações injetáveis, preparações injetáveis para perfusão, preparações para uso parentérico depois de diluídas, pós para uso parentérico, implantes), preparações para uso oftálmico (colírios, soluções para lavagem oftálmica, preparações oftálmicas semissólidas, implantes oftálmicos), preparações para uso retal (supositórios, cápsulas retais, soluções e suspensões retais, pós e comprimidos para soluções ou suspensões retais, preparações retais semissólidas, espumas retais, tampões retais), preparações semissólidas para aplicação local (pomadas propriamente ditas - pomadas hidrófobas, pomadas absorventes de água, pomadas hidrófilas -, cremes - cremes hidrófobos, cremes hidrófilos -, geles - geles hidrófobos, geles hidrófilos -, pastas - pastas hidrófobas, pastas hidrófilas), preparações vaginais (óvulos moldados, cápsulas vaginais, espumas vaginais, tampões vaginais), sistemas transdérmicos, soluções (soluções simples, soluções extrativas, macerados, digestos, infusos, cozimentos ou decoctos, lixiviados, tinturas, alcoolaturas), suspensões, tampões medicamentosos [10]. A forma farmacêutica consiste no estado em que todos os produtos utilizados para o fabrico do medicamento se encontram no final do procedimento que leva à sua execução. O interesse na existência de diversas formas farmacêuticas pode ser entendido à luz do uso terapêutico pretendido, e de forma a adequar

a administração à patologia em questão e a patologias subjacentes que possam comprometer a administração por determinadas vias específicas.

#### 4.3. Localização dos Diferentes Medicamentos e Produtos de Saúde nas Instalações da Farmácia

A disposição dos artigos na farmácia deve ter em conta a legislação em vigor. Assim, apresenta-se de seguida uma breve explicação acerca da influência da classificação dos medicamentos na possibilidade da sua publicidade e qual a contribuição deste facto para a sua localização nas instalações da farmácia.

De acordo com a alteração que o Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro, veio efetuar ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, não é legal publicitar junto do público medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos que contenham estupefacientes ou psicotrópicos e medicamentos que sejam comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) [7]. A definição legal de publicidade de medicamentos que consta na legislação em vigor considera como tal “qualquer forma de informação, de prospeção ou de incentivo que tenha por objeto ou por efeito a promoção da sua prescrição, dispensa, venda, aquisição ou consumo” [7]. Assim, pode concluir-se que a exposição e o acesso não restrito a medicamentos pode ser considerado uma forma de “promoção, dispensa, venda, aquisição e consumo”. Como tal, os MNSRM, medicamentos que contenham psicotrópicos ou estupefacientes e medicamentos comparticipados pelo SNS não podem estar expostos nem acessíveis ao público. Esta é a primeira premissa a ter em conta aquando da decisão de localização dos medicamentos na farmácia.

Os MNSRM constituem, no entanto, um caso particular, no que a este tópico diz respeito. A legislação que a eles se aplica pode ser encontrada na Portaria n.º 827/2005, de 14 de Setembro: a entrega deste tipo de produtos ao público em geral apenas pode ser feita por pessoal qualificado para tal, não podendo, portanto, estes encontrar-se acessíveis. Podem, no entanto, estar visíveis [11]. Desta forma, fica definida a segunda premissa a considerar na arrumação de medicamentos na farmácia.

Tal como referido no ponto 2.3.1., a FP possui três vitrinas localizadas na zona de espera, que se encontram, porém, fechadas à chave, onde estão expostos produtos de cosmética e dermocosmética, puericultura e dispositivos médicos. Ainda nessa zona, mas localizados em dois expositores acessíveis, podemos encontrar uma vasta gama de meias de compressão e produtos de higiene dentária.

Atrás do balcão, expostos em prateleiras que integram a parede que separa a área geral da área reservada ao pessoal da farmácia, encontram-se alguns MNSRM, tintas capilares, batons, etc. Esta zona conta ainda com o apoio de três expositores onde se situam os pensos rápidos, pensos para herpes e produtos de suporte ortopédico.

Passando agora para a área não acessível nem visível ao público em geral, podemos identificar um sistema de localização dos medicamentos e produtos de saúde bastante bem organizado. É fácil perceber que a primeira grande divisão feita é por forma farmacêutica. Deste modo, encontramos uma separação clara entre comprimidos/cápsulas, xaropes/suspensões orais, cremes/pomadas, colírios, aerossóis, soluções injetáveis e supositórios. Também temos uma distinção física evidente entre a localização dos medicamentos para uso humano e dos medicamentos para uso veterinário.

No piso -1 podemos verificar a existência de vários armários onde separadamente se localizam a nutrição pediátrica, os *stocks* de reagentes para serem utilizados na preparação de manipulados, os dispositivos médicos, álcool, stock para reposição de produtos que se encontram no piso 0 e o frigorífico, onde se armazenam todos os medicamentos ou produtos que devam ser conservados entre 2°C e 8°C.

Todos os produtos se encontram arrumados por ordem alfabética de nome comercial e respeitando a regra *First Expired First Out* (FEFO) - os que possuem o prazo de validade mais curto são os primeiros a serem dispensados.

## **5. Aprovisionamento e Armazenamento**

O atendimento ao público, independentemente da área de negócio, deve sempre ser feito com todo o profissionalismo, de forma a levar à satisfação do cliente. No setor farmacêutico, dada a importância que este tem em termos de saúde individual e pública, o acesso a medicamentos e outros produtos de saúde por parte do utente é fundamental, pelo que é muito importante que se garanta a existência em *stock* dos produtos necessários. Por outro lado, uma má gestão de *stocks* não só pode ter consequências económicas, podendo mesmo pôr em causa a viabilidade económica da Farmácia, como pode levar a desperdício de medicamentos, o que pode ter graves consequências. As encomendas devem, portanto, ser feitas de uma forma organizada e racional.

### **5.1. Fornecedor**

O farmacêutico responsável pelas compras da farmácia deve definir quais são os procedimentos para a seleção de um fornecedor, tendo em conta que a qualidade dos serviços farmacêuticos depende em grande parte da qualidade das matérias-primas [6].

Os fornecedores de eleição com os quais a FP comunica diariamente são a Plural e a OCP Portugal. O maior volume de encomendas é feito à cooperativa farmacêutica Plural, sendo a multinacional OCP Portugal mais reservada para situações em que seja economicamente mais vantajosa ou para a obtenção de produtos pontuais que se encontrem fora de *stock* na Plural.

A escolha de um fornecedor prende-se com diversos fatores: *stock* disponível, celeridade na entrega, condições de conservação dos produtos, qualidade do serviço, descontos ou bónus na aquisição de um determinado número de embalagens, modo de pagamento.

Para além dos fornecedores habituais, podem também ser efetuadas encomendas diretas a determinados laboratórios, devido a desconto financeiro que estes disponibilizam e que pode ser, por vezes, vantajoso para a farmácia.

## 5.2. Encomendas

A existência de um *stock* adequado na farmácia depende da execução de encomendas.

Diariamente são feitas encomendas aos fornecedores com base na diminuição de *stock* que advém das vendas. O sistema informático contém um inventário do *stock* existente, que altera a cada venda. Simultaneamente é gerada uma encomenda geral, baseada nos níveis máximos e mínimos definidos para cada produto. A encomenda é revista por um colaborador da farmácia, que retira ou adiciona produtos conforme julgar relevante, transmitindo-a posteriormente ao fornecedor.

Para além deste método de realização de encomendas, existe também outro, usado frequentemente. É normal que os utentes se desloquem à farmácia procurando os mais diversos produtos, que nem sempre se encontram em *stock*, por não terem uma procura que justifique tal atitude. Nesses casos é possível averiguar rapidamente no sistema qual a disponibilidade do fornecedor para a entrega do produto e encomendá-lo individualmente para aquele utente em particular. A encomenda pode ser feita através do sistema informático ou telefonicamente.

As entregas das encomendas são feitas às 9h00, às 14h00 e às 19h00. Após a sua receção, um colaborador deve dar entrada de toda a mercadoria, através de leitura ótica dos códigos de barras dos produtos. As datas de validade são confirmadas, devendo ficar registada no sistema a menor data de validade, isto é, no caso de o produto recebido expirar primeiro do que a data existente no sistema, esta deve ser mudada, caso contrário, permanece no sistema a data existente. É também durante esta operação que a margem de lucro e o PVP de medicamentos são definidos. As margens máximas de comercialização dos MNSRM e dos MSRM encontram-se legisladas pela Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. Estas são dependentes do Preço de Venda ao Armazenista (PVA) [12].

## 5.3. Armazenamento

Tal como descrito anteriormente, a FP tem diversos locais de armazenamento diferentes de acordo com o tipo de produto.

De uma forma geral, as regras a ter em consideração no momento do armazenamento são:

- Condições de conservação especiais: os medicamentos e produtos de saúde que devem ser conservados entre 2-8°C são armazenados no frigorífico para tal destinado.
- Tipo de produto de que se trata: MNSRM podem ser armazenados à vista do público, mas não ao seu alcance, produtos de saúde passíveis de serem publicitados podem ser armazenados à vista e ao alcance do público e MSRM são armazenados fora da vista e alcance do público. Psicotrópicos e estupefacientes são armazenados separadamente, com acesso controlado.
- Forma farmacêutica: comprimidos/cápsulas, xaropes/suspensões orais, cremes/pomadas, colírios, aerossóis, soluções injetáveis e supositórios são armazenados separadamente. Seringas, tiras de teste, álcool e algodão hidrófilo têm também o seu local específico definido.
- Ordem alfabética: dentro de cada grupo, todos os medicamentos e produtos de saúde são armazenados por ordem alfabética. Os medicamentos genéricos do mesmo princípio ativo são armazenados por ordem alfabética de laboratório produtor.
- Data de validade: a FP segue a regra FEFO no armazenamento de produtos, ficando aqueles com data de validade mais reduzida ao alcance primário do colaborador que os for dispensar.
- Dosagem: as embalagens de medicamentos que possuem diferentes dosagens do mesmo princípio ativo são armazenadas por ordem crescente de dosagem.

De maneira a controlar a adequabilidade das condições de humidade e temperatura à correta conservação de todos os produtos existentes na farmácia, existe na FP um termo-higrómetro que efetua o registo automático dos referidos parâmetros quatro vezes por dia. Várias sondas estão colocadas em locais distintos: dentro do frigorífico, no local de trabalho não visível ao público (onde é armazenada a maior parte dos medicamentos e outros produtos) e no armazém (onde se encontram os stocks para reposição). Os valores registados são mensalmente descarregados do dispositivo e armazenados informaticamente, sendo as condições controladas diariamente. O termo-higrómetro possui um sistema de alarme que dispara em caso de inconformidade com os parâmetros regulamentados (sendo esses parâmetros entre 2-8°C para o frigorífico e menos do que 25°C para a temperatura ambiente).

#### 5.4. Controlo de Prazos de Validade e Devoluções

Uma vez por mês são controlados os prazos de validade de todos os produtos existentes na farmácia. É impressa uma lista que tem por base as datas de validade registadas no sistema no momento em que se deu entrada do produto e são avaliados os produtos que terminam a sua validade nos dois meses seguintes, para que seja sinalizada a sua venda prioritária. Aqueles que ainda são passíveis de serem vendidos, são assinalados com um código interno de venda prioritária. No final do mês, todos os artigos que não forem vendidos são devolvidos ao fornecedor.

As devoluções aos fornecedores podem ter diversos motivos. Destes fazem parte o fim do prazo de validade, erros no pedido, não-conformidade do produto recebido com o encomendado, embalagens incompletas, danificadas ou vazadas, remarcação de PVP, produto alterado, quantidade enviada a mais do que o pretendido, cumprimento de circular do INFARMED e cumprimento de circular do Laboratório.

Os diferentes motivos pelos quais as devoluções são feitas apresentam diferentes prazos de devolução. É emitida uma nota de devolução que acompanha obrigatoriamente a mercadoria durante todo o seu percurso de volta ao fornecedor. Nesta constam informações tais como a identificação da farmácia e do produto em questão e a razão da devolução. Cabe ao fornecedor decidir se aceita ou não a devolução, emitindo uma nota de crédito ou enviando um produto de substituição em caso afirmativo, sendo o produto devolvido à farmácia em caso negativo.

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

Este ponto foca um dos momentos mais essenciais de tudo o que se pode passar no espaço de uma farmácia comunitária. O farmacêutico, como profissional do medicamento, e sendo muitas vezes o último a contactar com o utente antes da toma, deve empenhar-se em ser o mais claro possível, transmitindo ao utente todas as informações necessárias para que a terapêutica possa surtir o efeito pretendido. Para tal, deve ter em conta não só as informações científicas essenciais a serem transmitidas, como também os princípios éticos presentes no Código Deontológico relativos à interação com os utentes.

### **6.1. Interação com o utente**

O Código Deontológico funciona como uma linha orientadora de princípios éticos que devem ser tidos em conta no desempenho da função farmacêutica. No caso do atendimento ao público, devemos ter presente o dever de manter o sigilo.

Uma vez que a farmácia é um local público e destinado a toda a população, o farmacêutico deve estar preparado para conseguir adaptar a sua linguagem científica e a sua postura profissional ao nível sociocultural de todos os utentes, assegurando-se de que as mais diversas indicações por si fornecidas foram assimiladas de forma acertada e proporcionarão ao doente uma toma correta da medicação, o que resultará, expectavelmente, na resolução do seu problema de saúde ou na melhoria dos sintomas. Dado o grande volume de informação diversa que por vezes é necessário ser transmitida ao utente, é de todo conveniente que, para além da comunicação oral, outras técnicas de assimilação de pontos-chave sejam desenvolvidas. Assim, sugere-se que o utente saia da farmácia com suportes de informação escrita, seja esta a posologia e modo de administração escrita na própria caixa do medicamento, seja qualquer outro material de apoio apropriado. No entanto, é importante ter em consideração que informação a mais pode também revelar-se confusa e prejudicial, pelo que tudo o que for escrito deve ser claro e conciso, bem como facilmente legível.

Tal como é do conhecimento geral, qualquer medicamento possui efeitos adversos e potencialidade de causar reações secundária indesejadas. No entanto, e de uma forma geral, não é necessário (nem conveniente) que estas sejam especificadas ou particularizadas para o medicamento em questão no ato da dispensa, pois o mais provável seria que a adesão à terapêutica diminuísse. Ainda assim, existem alguns casos em que reações adversas particulares devem ser mencionadas, seja por uma questão de segurança - para alertar o utente que se sentir determinado efeito deve dirigir-se ao médico - seja por uma questão de aconselhamento - para tranquilizar o doente caso seja possível que alguma situação incomum, porém inofensiva, possa decorrer da toma daquele medicamento em específico. Como exemplo do primeiro caso temos o aparecimento de hemorragias decorrentes da toma de anticoagulantes. A mudança de cor da urina que advém da toma de rifampicina é um bom exemplo do segundo caso, em que o utente deve ser alertado para a possibilidade provável deste acontecimento, que não deve ser causa de uma preocupação maior.

Não só este tipo de possibilidade de ocorrência de reações adversas, mas também preocupações importantes relativas à toma do medicamento, devem ser mencionadas aquando da dispensa. Em certos casos, como por exemplo na toma dos bifosfonatos, o farmacêutico deve certificar-se de que o doente sabe exatamente como proceder após a toma do medicamento - permanecer de pé durante meia hora. Existem algumas técnicas interessantes que podem ser mencionadas, tais como a conveniência de guardar algumas tarefas de casa que proporcionam a posição desejada durante um intervalo de tempo suficiente: engomar a roupa após a toma será uma boa maneira de rentabilizar o tempo.

Por fim, mas não menos importante, informações relativas à correta conservação dos medicamentos no domicílio devem ser cedidas.

## 6.2. Farmacovigilância

A Farmacovigilância consiste na deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos com o objetivo de melhorar a segurança na utilização destes pela população em geral [7].

Quando um medicamento é inserido no mercado, passou já várias fases de ensaios clínicos. A permanência no mercado em constante vigilância pelos diversos profissionais de saúde e pela população em geral é a última fase. Tendo esta premissa em consideração, todos nos devemos sentir responsáveis por reportar à autoridade nacional do medicamento - INFARMED - qualquer evento adverso que advenha da toma ou administração de um medicamento presente no mercado. Para tal basta preencher a ficha de notificação de reação adversa que se encontra disponível no “Portal RAM” do Sistema Nacional de Farmacovigilância, procedendo conforme o especificado. As informações gerais pedidas incluem a descrição da reação adversa, identificação do medicamento que terá dado origem à reação adversa, informação sobre a pessoa que sofreu a reação adversa e contactos do notificador. Qualquer pessoa pode notificar

uma reação adversa e deve fazê-lo, mesmo que esta já se encontre descrita, pois interessa não só o tipo de reação, como também a frequência da sua ocorrência.

Assim, é fácil perceber que os farmacêuticos são, uma vez mais, os profissionais de saúde privilegiados neste âmbito. A interação constante com os utentes e doentes dá ao farmacêutico uma relação de confiança ideal que permite que estes se sintam à-vontade para transmitirem as suas preocupações relativas a algum acontecimento que não seja tão normal, e a formação profissional do farmacêutico permite-lhe avaliar corretamente estas ocorrências conseguindo discernir acerca da potencialidade da presença de um efeito adverso que deva ser notificado.

### **6.3. Medicamentos Fora de Uso - VALORMED**

Os resíduos de medicamentos fora de uso devem ser tratados de forma especial pelo potencial malefício que podem provocar na saúde da população se estiverem disponíveis da mesma forma que os restantes resíduos urbanos. Com o objetivo de reduzir ao máximo o dano que os resíduos de medicamentos possam causar, a Indústria Farmacêutica, os Distribuidores e as Farmácias criaram em colaboração a VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos cuja principal tarefa é a de providenciar um serviço de recolha e tratamento correto de embalagens e medicamentos fora de uso.

O farmacêutico comunitário apresenta um papel essencial na sensibilização dos utentes para a correta gestão de medicamentos fora de uso. Na FP, tal como em muitas outras farmácias distribuídas pelo país, existe um contentor da VALORMED acessível aos utentes, onde estes devem colocar os resíduos anteriormente referidos. Quando se encontra cheio, este contentor é devidamente fechado, selado, pesado e assinado pelo responsável pelo fecho, sendo posteriormente recolhido pelo distribuidor de medicamentos. A VALORMED encarrega-se então de fazer chegar os resíduos a um Centro de Triagem, onde destinos diferentes são dados ao papel, plástico, vidro e compósitas e aos restantes resíduos. Os primeiros são reciclados e os segundos são devidamente incinerados [13].

## **7. Dispensa de Medicamentos**

Apesar das diversas valências que hoje em dia são atribuídas a uma Farmácia Comunitária, é importante ter presente que a função principal destes estabelecimentos é a dispensa de medicamentos e produtos de saúde ao público em geral. A função do farmacêutico no ato da dispensa é de extrema importância, uma vez que este será provavelmente o último profissional de saúde a interagir com o utente antes da toma do medicamento. Independentemente do facto de os medicamentos serem sujeitos a receita médica ou não, o farmacêutico deve prestar um aconselhamento de qualidade ao utente, referindo tanto a posologia como a duração do tratamento e ainda interações ou efeitos adversos em casos que se justifique. Devem ainda ser esclarecidas, de forma clara, quaisquer dúvidas que o utente possa ter. De uma forma geral, o

farmacêutico deve certificar-se de que todas as informações relevantes relativas aos produtos que dispensa são assimiladas, o que reduz significativamente os erros associados à medicação.

### 7.1. Sifarma

Para desempenho das funções de dispensa de produtos na Farmácia Comunitária, estas encontram-se munidas de um sistema informático que processa a informação. A FP possui instalado em todos os seus computadores o programa SIFARMA 2000. Este programa é extremamente completo, permitindo aceder a uma série de informações úteis no ato da dispensa. Para além do menu de atendimento, que é utilizado aquando da venda (e que possibilita distinções entre vendas de medicamentos sujeitos a receita médica e medicamentos não sujeitos a receita médica), o programa informático conta também com outros menus interessantes. A consulta das vendas anteriores, por exemplo, é uma opção bastante utilizada e que se revela extremamente útil na dispensa de medicamentos para tratamentos prolongados que vêm prescritos por denominação comum internacional (DCI): a consulta do laboratório específico que produz o medicamento que o utente costuma levar é frequente, para que os tratamentos sejam o mais constantes possível. Isto é possível porque existe um outro menu (o de gestão de utentes) que permite um registo dos utentes da farmácia, sendo que sempre que se dispensa algum produto no nome do utente é possível anexá-lo à sua ficha, ficando estes dados armazenados no sistema. O menu de registo dos utentes permite ao farmacêutico efetuar as vendas suspensas, que se revelam agora menos úteis dado o novo sistema de receitas. Estas eram indicadas para situações em que os utentes traziam uma receita que não pretendiam aviar na totalidade naquele momento. O farmacêutico procedia então do seguinte modo: iniciava uma venda suspensa, inseria os códigos da receita e dispensava os produtos que o utente pretendia. Antes do final da validade da receita esta teria de ser finalizada, sendo os restantes produtos dispensados, no caso do utente assim o pretender, ou ficando sem efeito. O novo modelo de receitas, que permite ao utente ir aviando os medicamentos à medida que pretende, fez com que esta opção de trabalho deixasse de ter tanta utilidade. Ainda dentro da gestão de utentes é possível fazer um controlo do cartão das Farmácias Portuguesas - Cartão Saúde - oferta muito utilizada pelos utentes. Este cartão permite a acumulação de pontos que podem posteriormente ser trocados por produtos. A gestão das encomendas é também feita neste programa informático, seja ela a criação, receção ou devolução, o que permite a elaboração automática de um inventário atualizado que dá acesso ao *stock* existente no momento da venda. A abertura e o fecho da caixa são feitos diariamente com recurso a este programa informático, uma vez que as vendas e pagamentos ficam registados.

### 7.2. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com a legislação em vigor, os medicamentos podem ser classificados como MSRM ou MNSRM. Neste tópico serão abordados os primeiros.

A obrigação da existência de uma receita médica para a dispensa de determinados medicamentos tem a ver com o seu potencial para provocarem danos na saúde dos doentes no caso de serem utilizados sem vigilância médica ou para fins diferentes àqueles a que se destinam [7].

Os MSRM só podem ser dispensados mediante apresentação da mesma. No caso de o utente não apresentar receita para um medicamento que dela carece para a sua dispensa, é dever do diretor técnico certificar-se de que o medicamento apenas é dispensado num caso de força maior, devidamente justificado. São considerados “casos de força maior devidamente justificados” situações em que o facto de não tomar o medicamento em questão provoque danos graves ao doente, incluindo a possibilidade de morte [1].

### 7.2.1. Tipos de Receitas Médicas

Os MSRM podem ser subdivididos em medicamentos de receita médica simples, medicamentos de receita médica renovável, medicamentos de receita médica especial e medicamentos de receita médica restrita. As receitas médicas simples têm validade de 30 dias e destinam-se ao levantamento normal de medicamentos. As receitas médicas renováveis destinam-se à prescrição de medicamentos para tratamentos prolongados, que não necessitam constantemente de uma nova prescrição médica, desde que sejam cumpridos os requisitos para a segurança da sua utilização. Estas receitas são normalmente prescritas em triplicado, tendo a validade de seis meses, podendo assim o utente usufruir do tratamento sem ter que se deslocar ao médico. As receitas médicas especiais são aquelas que se destinam à prescrição de medicamentos que contenham uma substância classificada como psicotrópico ou estupefaciente ou que tenham potencial para causar dependência, originar abusos ou ser utilizados ilegalmente. Por fim, as receitas médicas restritas aplicam-se, em ambiente de farmácia comunitária, à prescrição de medicamentos que se destinam a patologias que, pela sua especificidade, carecem de diagnóstico em meio hospitalar ou noutros locais devidamente habilitados em termos de meios de diagnóstico [7].

### 7.2.2. Análises da Receita Médica

No ato da dispensa de MSRM o farmacêutico deve analisar cuidadosamente a prescrição. Existem diversos pontos desta que devem ser tidos em conta para garantir que a receita médica em questão é válida.

Em primeiro lugar, deve ser analisada a conformidade da prescrição, que deve conter a DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação e a posologia. O médico pode optar por incluir uma denominação comercial, justificando com um dos seguintes casos a razão que impede a substituição do medicamento em questão: medicamento com índice terapêutico estreito, fundamentada suspeita de intolerância ou reação adversa a outro

medicamento que contenha o mesmo princípio ativo e estimativa de duração do tratamento superior a 28 dias [14].

A prescrição deve ser feita por norma por via eletrónica, podendo em quatro casos ser feita manualmente: em caso de falência do sistema informático, em caso de inadaptação fundamentada do prescriptor, no caso de se tratar de uma prescrição ao domicílio e noutras situações, até um máximo de 40 receitas médicas por mês. As receitas manuais devem, contudo, conter uma justificação da razão pela qual não foram prescritas eletronicamente [15].

Para além destas considerações, na análise das prescrições médicas que chegam à farmácia o farmacêutico deve ainda ter em conta a inclusão dos elementos que tornam a receita válida: número da receita, local de prescrição ou respetivo código, identificação do médico prescriptor e respetiva assinatura, identificação do utente com nome e número, entidade financeira responsável e número de beneficiário, referência a regimes especiais de comparticipação e data de validade da receita (30 dias no caso de receitas médicas simples e seis meses no caso de receitas médicas renováveis). No caso de se tratar de uma receita manual, esta deve ainda conter a vinheta identificativa do médico prescriptor e do local de prescrição, no caso de se aplicar. Para além disso convém salientar que as receitas manuais apresentam apenas uma via [15].

De acordo com o que se encontra legislado “as farmácias devem ter sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo, devendo dispensar o de menor preço, salvo se for outra a opção do doente”. O doente pode sempre optar por qualquer um desses medicamentos, exceto no caso de o médico prescriptor ter justificado devidamente a impossibilidade da substituição do medicamento ou de não haver medicamento genérico [14].

### 7.2.3. Regimes de Comparticipação

Os MSRM prescritos a beneficiários do SNS ou de outros subsistemas públicos de saúde podem ser comparticipados pelo Estado. A comparticipação do Estado na dispensa de medicamentos faz com que o utente pague apenas uma percentagem do PVP destes. A comparticipação difere consoante o medicamento em questão, e tem em consideração um sistema de preços de referência e fatores relacionados com características dos doentes e da doença [16]. Dentro do regime geral de comparticipação existem quatro escalões nos quais os diferentes medicamentos podem ser inseridos, de acordo com o seu grupo e subgrupo farmacoterapêutico: A, B, C e D. No escalão A a comparticipação do Estado é de 90% do Preço de Venda ao Público (PVP) do medicamento, no escalão B é de 69% do PVP do medicamento, no escalão C é de 37% do PVP do medicamento e no escalão D é de 15% do PVP do medicamento [17].

Para além do regime geral existe um regime especial de comparticipação que tem em conta o rendimento dos utentes, a prevalência das doenças e os objetivos de saúde pública [16]. Deste modo, os pensionistas do regime especial beneficiam de um acréscimo de 5% à comparticipação do regime geral no escalão A e de um acréscimo de 15% à comparticipação dos restantes escalões, passando assim a comparticipação a ser de 95% do PVP dos medicamentos de escalão A, 84% no escalão B, 52% no escalão C e 30% no escalão D [18].

Patologias como a Doença de Alzheimer ou a Psicose Maníaco-Depressiva, por exemplo, contam também com um regime de comparticipação especial. Os medicamentos destinados ao tratamento destas doenças podem beneficiar de comparticipação específica. No primeiro caso, a Doença de Alzheimer, os medicamentos abrangidos pelo Despacho n.º 13020/2011, de 20/09, são comparticipados em 37% no caso de serem prescritos por neurologistas ou psiquiatras, devendo na receita ser feita uma menção ao despacho referido [19]. Quanto à Psicose Maníaco-Depressiva, o Priadel® (carbonato de lítio) encontra-se comparticipado a 100% [20].

Os medicamentos manipulados que constam na lista do anexo ao Despacho n.º 18694/2010, 18 de novembro podem ser comparticipados em 30% do seu valor.

Os materiais destinados ao autocontrolo da diabetes mellitus são também comparticipados de forma especial: as tiras de teste são comparticipadas em 85% do seu PVP, sendo que as agulhas, seringas e lancetas contam com uma comparticipação de 100% do seu PVP.

Produtos dietéticos que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães ou em hospitais protocolados com o mesmo para fins terapêuticos têm comparticipação de 100%.

Por fim, também as câmaras expansoras são comparticipadas em 80% do seu PVP [18].

Para obter o reembolso do valor restante, a farmácia deve arquivar todas as receitas, corretamente aviadas. Estas contêm impresso no verso a lista dos produtos dispensados, validados através de leitura ótica do código de barras, a assinatura do utente e da diretora técnica, um carimbo da farmácia e data da dispensa. As receitas são organizadas em lotes e enviadas mensalmente para o Centro de Conferência de Faturas, tema que será mais extensamente abordado no tópico 11.1. [21].

#### 7.2.4. Dispensa de Psicotrópicos e Estupefacientes

Os medicamentos que contêm substâncias estupefacientes ou psicotrópicas são um caso especial de dispensa, sendo necessários diversos passos para que o farmacêutico possa certificar-se de que estes vão ser utilizados de forma segura.

A lista de substâncias classificadas como tal pode ser encontrada na legislação portuguesa, nomeadamente nas tabelas que constam no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro. Para além destas, ainda todas as substâncias que se encontram referidas no ponto número 1 do artigo 86º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro estão sujeitas a receita médica especial [15].

Aquando da dispensa deste tipo de medicamentos, o farmacêutico deve registar informaticamente, no sistema SIFARMA atrás referido, as seguintes informações: identificação do utente ou do adquirente através do nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade/carta de condução/cartão de cidadão ou passaporte (no caso de ser estrangeiro) e ainda a morada do adquirente e do utente (no caso de não serem o mesmo), identificação do médico prescriptor, identificação da prescrição com base no seu número, identificação da farmácia com o nome e número de conferência de faturas, identificação do medicamento dispensado com o número de registo e a quantidade e data da dispensa. O verso das receitas materializadas deve ser assinado de forma legível pelo adquirente, sendo uma cópia destas arquivada na farmácia durante 3 anos [15].

### 7.3. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os MNSRM médica são aqueles que não se encontram dependentes de uma prescrição médica para serem adquiridos, por não possuírem características que os tornem especialmente perigosos quando usados sem vigilância médica.

#### 7.3.1. Automedicação

A automedicação está presente sempre que um doente estabeleça, por iniciativa própria, um tratamento medicamentoso. Esta situação acontece frequentemente e é dever do farmacêutico aconselhar e orientar o doente para que o tratamento seja feito de forma correta e que possibilite a obtenção dos resultados desejáveis através do uso racional do medicamento [6].

Diversos quadros sintomáticos chegam diariamente à farmácia comunitária, e é imperativo que o farmacêutico consiga distinguir quais deles necessitam de cuidados médicos e a quais pode ser aplicado um regime de automedicação. Para tal, devem ser colocadas ao doente diversas questões, nomeadamente qual é o problema em questão, quais os sintomas e há quanto tempo se verificam e ainda se já foi feita alguma terapia medicamentosa com vista à sua resolução. Depois de obter todas estas informações, o farmacêutico deve decidir se a situação em questão necessita de cuidados médicos ou se, pelo contrário, pode ser resolvida sem a necessidade da consulta de um médico [6]. Para ajudar em tal decisão, existe uma lista de situações passíveis de automedicação no anexo ao Despacho n.º 2245/2003, de 16 de janeiro, onde constam situações tais como diarreia, obstipação, vômitos, tosse, rouquidão, queimaduras, dores musculares, entre outras [22]. Dentro deste quadro de situações, onde os cuidados médicos não se justificam, é possível que os sintomas sejam tratados com recurso a medicação, ou que

esta não seja necessária, sendo o problema abordado e resolvido completamente com base em medidas não farmacológicas. O papel do farmacêutico nestas situações é de extrema importância para a promoção de uma automedicação segura e eficaz, devendo este, juntamente com o medicamento, ceder diversas indicações relativas à posologia, modo de administração, duração do tratamento, interações, precauções de utilização, contraindicações e efeitos secundários relevantes. Para além disto, deve indicar claramente ao doente que o agravamento ou persistência dos sintomas é motivo de necessidade de consulta médica.

No caso de o quadro sintomático apresentado pelo doente não ser passível de resolução através de medidas não farmacológicas nem medidas farmacológicas com recurso a MNSRM, é dever do farmacêutico referenciar devidamente o doente, para que este possa receber a assistência necessária à resolução do seu problema de saúde [6].

## **8. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde**

### **8.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene**

Um produto cosmético e de higiene corporal é definido como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” [23].

Cada vez mais é frequente a deslocação dos utentes à farmácia para adquirirem produtos deste género, e o farmacêutico tem de estar apto a aconselhar o melhor produto para a situação em questão, diferenciando situações mais simples de situações mais graves, que necessitam de supervisão médica.

Durante o meu estágio de Farmácia Comunitária tive oportunidade de ser abordada por um utente que pretendia um produto deste género. Começou por indicar que a sua pele se revelava “bastante seca”, tendo inclusivamente algumas “gretas” que lhe causavam incómodo. Depois de uma breve conversa acerca da existência de outros sintomas ou alergias, bem como de algum tipo de produto que já tivesse oportunidade de ter experimentado antes, e com base nos conhecimentos adquiridos durante o curso, pude aconselhar um produto emoliente indicado para a resolução do problema em questão.

A FP dispõe de uma gama alargada de produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, expostos nas vitrinas que se encontram na zona de atendimento ao público. Aqui é possível encontrar produtos capilares, nomeadamente tintas e champôs, cremes corporais e de mãos, ceras depilatórias, batons, entre outros.

## 8.2. Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

A alimentação especial destina-se a colmatar necessidades nutricionais específicas de certos grupos populacionais. As pessoas que podem beneficiar de uma alimentação especial são as que apresentam distúrbios nos processos de metabolismo e assimilação de nutrientes, as que se encontram fisiologicamente debilitadas ou ainda lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde [24].

“Géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional pretendido e comercializados com a indicação de que correspondem a esse objetivo” são destinados a uma alimentação especial. A rotulagem destes produtos deve indicar a composição qualitativa e quantitativa especial, ou o processo de fabrico exclusivo que lhe confere propriedades únicas em termos alimentares [24].

De acordo com o que se encontra atualmente legislado, os produtos dietéticos para alimentação especial que se destinam a doentes com erros congénitos de metabolismo que comprometem a sua alimentação normal encontram-se comparticipados na sua totalidade, desde que, tal como referido anteriormente, sejam prescritos pelo Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães ou em hospitais protocolados com o mesmo. Desta lista de hospitais fazem parte o Centro Hospitalar de Coimbra, E. P. E., o Centro Hospitalar de Lisboa Central, E. P. E., o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, E. P. E., o Hospital Central do Funchal, o Hospital do Divino Espírito Santo, de Ponta Delgada, o Hospital de Santa Maria, E. P. E., o Hospital de Santo Espírito, de Angra do Heroísmo, o Hospital de S. João, E. P. E e os Hospitais da Universidade de Coimbra. A lista de produtos passíveis de sofrerem este tipo de comparticipação encontra-se disponível no sítio da Internet da Direção-Geral de Saúde, sendo atualizada sempre que necessário [25, 26].

## 8.3. Produtos Dietéticos Infantis

De acordo com as recomendações da OMS, os lactentes até aos seis meses devem ser exclusivamente alimentados com leite materno. Após esta idade, os nutrientes e a energia obtidos somente através do leite materno passam a não ser suficientes, pelo que a amamentação deve ser complementada com outro tipo de alimentação, devendo esta ser continuada até aos 2 anos, pelo menos [27].

A amamentação é, no entanto, contraindicada em diversas situações. A contraindicação à amamentação pode ser temporária ou definitiva, dependendo da gravidade da situação. Das primeiras são exemplo doenças infecciosas como a varicela, herpes com lesões mamárias ou tuberculose. Contraindicações definitivas à amamentação incluem mães que sofram de doenças crónicas, graves ou debilitantes ou que estejam infetadas com o vírus da imunodeficiência humana (VIH). Para além destas, também a necessidade de toma, por parte da mãe, de algum

medicamento que seja nocivo para o bebê impede a amamentação, bem como a presença de fenilcetonúria e galactosemia (doenças metabólicas) no lactente [28].

Independentemente da situação que levou à impossibilidade da amamentação, deve ser garantida uma adequada nutrição da criança. Para tal, é frequente que se recorra a produtos dietéticos infantis. Estes incluem fórmulas para lactentes e fórmulas de transição. As primeiras podem ser definidas como “géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes durante os primeiros meses de vida que satisfaçam as necessidades nutricionais desses lactentes até à introdução de alimentação complementar adequada” e as segundas como “géneros alimentícios com indicações nutricionais específicas, destinados a lactentes quando é introduzida uma alimentação complementar adequada, que constituam o componente líquido principal de uma dieta progressivamente diversificada nesses lactentes” [29]. Assim, as fórmulas para lactentes substituem a amamentação até aos 6 meses de idade em casos em que esta seja justificadamente impossível. As fórmulas de transição são complementadas com a restante alimentação, após os 6 meses de idade. Todos os aspetos relativos à segurança destas preparações encontram-se devidamente legislados.

Para além dos leites, existem também no mercado farmacêutico farinhas e boiões para infantes. As farinhas podem ser usadas a partir dos 4 meses e dividem-se em lácteas e não lácteas, de acordo com a necessidade de leite para a sua preparação, tendo também especificidades de acordo com as necessidades das diversas crianças. Os boiões constituem refeições mais completas, que podem começar a ser introduzidas na alimentação da criança a partir dos 6 meses.

#### **8.4. Fitoterapia e Suplementos Nutricionais (Nutracêuticos)**

A fitoterapia é entendida como a utilização terapêutica de medicamentos que possuem como princípio ativo plantas ou derivados vegetais. Para a obtenção deste tipo de medicamentos são tradicionalmente utilizadas plantas medicinais.

Os suplementos alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” [30]. A legislação em vigor prevê a introdução de vitaminas e minerais neste tipo de produtos, pelo que é possível encontrar uma listagem das que são permitidas no Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 296/2007 de 22 de agosto.

Durante o meu estágio na FP tive oportunidade de contactar com ambos os tipos de produtos. Em termos de fitoterapia, a procura de chás como por exemplo o Bekunis® ou a Tisana Imperial® era elevada, sendo que no campo dos suplementos alimentares toda a gama de Centrum® (de onde destaco o Centrum® Mulher e Centrum® Select 50+), o Fisiogen® (suplemento à base de ferro) e o Ceregumil® eram requisitados com frequência.

A ideia social de que os produtos sendo naturais são inócuos dá ao farmacêutico uma importância acrescida aquando da dispensa deste tipo de artigos, devendo ser feito um aconselhamento à utilização quer dos fitoterápicos quer dos suplementos alimentares para que o benefício obtido seja máximo.

### 8.5. Medicamentos de Uso Veterinário

Os medicamentos de uso veterinário são medicamentos destinados a animais. Estes são definidos como “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” [31]. Na FP existe um *stock* de medicamentos de uso veterinário destinado principalmente a gatos e cães, tais como pílulas, inseticidas e antiparasitários, por exemplo.

Os medicamentos de uso veterinário são classificados quanto à sua dispensa nas seguintes categorias: medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária e medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários [31]. As condições que determinam em que grupo se inclui cada medicamento encontram-se legisladas pelo Decreto-Lei n.º 314/2009 de 28 de outubro.

Para além dos medicamentos, é também possível encontrar na FP produtos de uso veterinário, definidos como “substâncias ou misturas de substâncias destinadas quer aos animais (para tratamento, prevenção das doenças e seus sintomas, manejo zootécnico, promoção do bem-estar e estado hígido-sanitário, correção ou modificação das funções orgânicas, ou diagnóstico médico) quer às instalações dos animais e ambiente que os rodeia, ou a atividades relacionadas com estes ou com os produtos de origem animal” [32]. Neste grupo posso salientar os champôs para banho.

A regulamentação dos medicamentos e produtos de uso veterinário encontra-se a cargo da Direção Geral de Alimentação e Veterinária.

O farmacêutico deve ter em atenção algumas situações negativas que podem advir da administração de certos medicamentos a animais, aconselhando o utente quanto à melhor forma de proceder. Um caso frequente na FP é a procura de pílulas para gatas, situação na qual

o farmacêutico deve referir o potencial que este tipo de produto tem para causar tumores mamários. Também a ressalva de que produtos que contenham permetrina são destinados exclusivamente a cães deve ser feita sempre que necessário.

## 8.6. Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos são instrumentos utilizados para prevenir, diagnosticar ou tratar doenças humanas, diferindo dos medicamentos por não possuírem ação farmacológica, metabólica ou imunológica, atingindo, portanto, os mesmos fins através de outros meios [33].

Relativamente à sua classificação, os dispositivos médicos podem ser de classe I, IIa, IIb e III. As classes diferem tendo em conta os potenciais riscos inerentes ao instrumento, a duração do contacto com o corpo humano, a invasibilidade e a anatomia afetada pelo seu uso. Assim, a classe I corresponde aos dispositivos médicos de baixo risco, a classe II aos de médio risco e a classe III aos de alto risco [33, 34].

Em farmácias comunitárias é proibida a venda de dispositivos para diagnóstico *in vitro* destinados à deteção de infeções por VIH, hepatite B, C ou D e vírus Linfotrópico da célula T Humana (HTLV). Para além disto, também aqueles que são destinados à determinação de marcadores tumorais, ao diagnóstico de doenças hereditárias, à grupagem sanguínea e ao rastreio genético são de venda proibida em farmácias comunitárias [34].

Durante o meu estágio na FP foi possível observar a dispensa de diversos dispositivos médicos, nomeadamente sacos coletores de urina, fraldas e pensos para incontinência, meias de compressão, seringas, compressas de gaze hidrófila esterilizadas e não esterilizadas, entre outros. Também os testes de gravidez (que fazem parte da lista de dispositivo para diagnóstico *in vitro* de autodiagnóstico de venda permitida em farmácias) são dispensados na FP.

## 9. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia Parente

Para além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, aconselhamento farmacêutico, farmacovigilância, etc., a farmácia é também um local de prestação de cuidados de saúde diversos, nomeadamente a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A FP tem ainda um papel ativo na distribuição domiciliária e no acompanhamento de doentes/utentes.

### 9.1. Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos

O acompanhamento das patologias dos utentes através da realização de medições de parâmetros bioquímicos e fisiológicos que têm uma relação direta com o seu estado de saúde pode evitar consequências indesejadas e prevenir complicações.

Na FP os parâmetros bioquímicos e fisiológicos medidos são os seguintes: Colesterol, Triglicéridos, Glicémia Capilar, Peso, Altura, Índice de Massa Corporal (IMC) e Pressão Arterial.

Todo o material utilizado para as medições deve estar em bom estado de conservação e devidamente calibrado [6].

O procedimento a seguir na medição de parâmetros como o colesterol, triglicéridos e glicémia capilar é semelhante. A garantia de privacidade do utente deve ser o primeiro ponto a ter em consideração, razão pela qual, na FP, as medições eram feitas num balcão separado da restante farmácia. A obtenção da amostra de sangue para análise é feita através de punção capilar na face lateral da polpa de um dedo, após devida desinfeção da pele com um pedaço de algodão hidrófilo embebido em álcool a 70%, devendo o álcool ser deixado evaporar totalmente. Esta desinfeção deve ser feita com movimentos circulares centrípetos e garantir que não há interferências indesejadas (as partículas de creme, por exemplo, podem interferir na medição do colesterol). A punção capilar é feita com uma lanceta descartável usada uma única vez para cada utente, garantindo assim as condições de assepsia necessárias. Após a obtenção da gota de sangue, esta é recolhida pela tira de teste adequada à medição, também descartável e de utilização única, sendo posteriormente ativado o aparelho que indicará os resultados. Deve ser fornecido ao utente um pedaço de algodão hidrófilo seco que ajudará a estancar a hemorragia. Todo o material contaminado é devidamente descartado em contentor para o efeito, que é recolhido por uma equipa habilitada, que dará seguimento ao processo de tratamento dos resíduos. O profissional de saúde deve usar luvas durante todo o procedimento, uma vez que se encontra a trabalhar com um fluido biológico passível de transmissão de doenças infecciosas.

No final do procedimento, os resultados devem ser transmitidos ao utente e apontados numa folha de registo de medições individual fornecida pela farmácia, sendo também feita uma breve explicação acerca do significado prático daqueles resultados e de quais as ações a tomar, no caso de se revelarem necessárias.

Fatores mais específicos relacionados com cada um dos parâmetros serão abordados no tópico a eles correspondente.

A medição do Peso e da Altura é feita através do recurso a uma máquina destinada ao efeito existente na zona de atendimento ao público da FP. Esta imprime uma folha com os resultados, que podem ser posteriormente avaliados pelo farmacêutico, que calculará com base nestes o IMC.

A pressão arterial é medida na FP com o auxílio de um esfigmomanómetro automático.

### 9.1.1. Colesterol

O colesterol total existente no organismo humano é consequência da alimentação, mas tem também origem endógena. O colesterol é necessário no organismo, mas pode ser prejudicial quando supera determinadas concentrações, estando nesses casos associado a patologias do foro cardiovascular.

A medição dos valores de colesterol total pode ser feita a qualquer hora do dia, uma vez que estes apenas são afetados pela dieta a longo prazo. Também a hereditariedade, o peso corporal e a atividade física são relevantes nos níveis de colesterol.

Os valores de referência determinam uma concentração de colesterol total inferior a 190mg/dL [35].

### 9.1.2. Triglicéridos

Tal como o colesterol, também os triglicéridos podem ter origem endógena ou exógena, sendo um fator de risco para doenças cardiovasculares.

A medição é feita de forma semelhante à do colesterol, tal como referido anteriormente, sendo que para a obtenção de resultados corretos é necessário que o utente esteja em jejum há 12 horas.

Os valores de referência determinam uma concentração de triglicéridos inferior a 150mg/dL [35].

### 9.1.3. Glicémia Capilar

Os valores de glicémia capilar só podem ser analisados tendo em conta o estado de alimentação do utente, isto é, o farmacêutico deve adaptar a avaliação dos resultados à informação que o utente dá acerca de há quanto tempo ingeriu alimentos pela última vez. Desta forma, existem diversos valores de referência.

Os valores permanentemente elevados de glicémia (hiperglicémia) podem estar relacionados com uma doença metabólica, a diabetes mellitus. É importante o farmacêutico estar alerta para identificar situações ainda não diagnosticadas, mas também para avaliar situações diagnosticadas, mas não corretamente tratadas.

Os valores de referência indicam que valores de glicémia em jejum  $\geq 126$  mg/dL ou glicémia ocasional  $\geq 200$  mg/dL estão associados a quadros de diabetes mellitus [36]. Os valores de glicémia em jejum que se insiram no intervalo 110-126 mg/dL indicam hiperglicemia intermédia [36]. Desta forma, um indivíduo saudável deverá apresentar valores de glicémia em jejum  $< 110$  mg/dL [36].

### 9.1.4. Peso, Altura e IMC

Na FP a medição do peso e da altura é feita através de um dispositivo para tal destinado. Após os resultados serem emitidos pelo aparelho em questão, o utente deve deslocar-se junto do farmacêutico para que este possa fazer uma avaliação do seu IMC, com base na seguinte fórmula:

$$IMC = (\text{Peso em kg})/(\text{Altura em metros})^2$$

A avaliação dos resultados do IMC permite determinar se o utente tem baixo peso, peso normal, ou excesso de peso. Esta é feita tendo em conta os dados presentes na Tabela 4 de classificação internacional da OMS [37], adaptada para indivíduos maiores de 20 anos.

Tabela 4: Tabela de avaliação dos resultados do IMC.

Classificação	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Baixo peso	<18,50
Magreza excessiva	<16,00
Magreza moderada	16,00 - 16,99
Magreza ténue	17,00 - 18,49
Peso normal	18,50 - 24,99
Excesso de peso	≥ 25,00
Pré-obesidade	25,00 - 29,99
Obesidade	≥ 30,00
Obesidade Classe I	30,00 - 34,99
Obesidade Classe II	35,00 - 39,99
Obesidade Classe III	≥ 40,00

### 9.1.5. Pressão Arterial

A hipertensão arterial é uma condição relativamente comum nos idosos, população que habitualmente frequenta a FP. Para a correta medição deste parâmetro, o farmacêutico deve certificar-se de que são cumpridas diversas condições: assim que o utente chega à farmácia e demonstra interesse em fazer a medição da pressão arterial, o farmacêutico deve fazer algumas questões acerca de atitudes que possam comprometer a medição, tais como o consumo de café ou tabaco nos trinta minutos anteriores. Seguidamente, o utente é aconselhado a sentar-se durante cerca de 5 minutos em cadeiras que existem na zona de atendimento da FP. Aqui é feito um compasso de espera que permite que a medição seja feita em repouso. Aquando da medição, feita uns centímetros acima do cotovelo, as pernas devem estar descruzadas e devidamente apoiadas no chão, o tronco deve estar direito e o braço no qual será feita a medição deve estar ao nível do coração. A medição deve ser feita diretamente sobre a pele ou, se extremamente necessário, apenas com uma camada fina de roupa. Deve ser tida em atenção a existência de acessórios que possam deturpar a medição, tais como pulseiras ou relógios apertados. Durante a medição, o utente não pode falar nem mexer-se, para não a prejudicar.

Os resultados da medição comportam dois valores numéricos: a pressão arterial sistólica (mais elevada) e a pressão arterial diastólica (mais baixa). De acordo com os resultados, temos três categorias de pressão arterial possíveis, especificadas na Tabela 5 [38].

Tabela 5: Classificação do grau de hipertensão.

Classificação	Pressão arterial sistólica (mm Hg)	Pressão arterial diastólica (mm Hg)
Pressão arterial normal	120-129	80-84
Pressão arterial normal alta	130 - 139	85 - 89
Hipertensão Arterial Grau 1	140 - 159	90 - 99
Hipertensão Arterial Grau 2	160 - 179	100 - 109
Hipertensão Arterial Grau 3	> 180	> 110

A hipertensão arterial está relacionada com diversos problemas, que se podem manifestar através de danos provocados em veias de órgãos como os rins ou o cérebro. Como tal, e sendo o controlo desta uma importante medida de prevenção de doenças cardíacas, é importante que o farmacêutico tenha uma postura atenta, fazendo um acompanhamento adequado dos utentes.

## 9.2. Distribuição Domiciliária

Infelizmente, nem todos os utentes se encontram com capacidades de saúde suficientes para se deslocarem à FP para usufruírem dos seus serviços. Assim, e tendo em vista o papel da Farmácia no geral na promoção da saúde da população, a FP disponibiliza-se a fazer a entrega domiciliária de certos artigos a utentes que manifestem o seu justificado interesse.

## 9.3. Reciclagem de Radiografias

A Assistência Médica Internacional (AMI) é uma Organização Não Governamental. Esta empenha-se diariamente no combate à pobreza, subdesenvolvimento, fome, sequelas de guerra, etc. Com o objetivo de responder aos inúmeros pedidos de assistência social que recebe, a AMI extrai prata das radiografias com mais de cinco anos ou sem valor diagnóstico que lhes são voluntariamente entregues, gerando assim financiamento [39].

A FP faz parte desta cadeia de ação social, sendo um ponto onde os utentes podem entregar as radiografias que já não precisam. A recolha é feita no período da “Campanha de Reciclagem de Radiografias” lançada anualmente pela AMI.

## 10. Preparação de Medicação

Na farmácia comunitária são habitualmente dispensados medicamentos industriais, mas há casos de patologias específicas ou de doentes especiais que necessitam de uma individualização da terapêutica. A produção individual deste tipo de medicamentos é feita num laboratório de galénica existente na farmácia, de acordo com as regras legais e de boas práticas de manipulação existentes.

Durante o meu estágio na FP preparei dois tipos de manipulados diferentes: vaselina salicilada com Diprosone® pomada e vaselina salicilada com Dermovate® pomada. Ambos foram preparados magistrais, isto é, para os dois segui uma prescrição médica que especificava quais os componentes e a sua quantidade. Para além destas, também podem ser produzidas fórmulas officinais, baseadas em protocolos constantes na Farmacopeia ou noutros Formulários Oficiais [7].

### 10.1. Aspetos Legais, Éticos e Farmacêuticos Relativos à Preparação de um Medicamento no Laboratório da Farmácia Comunitária

O Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária integra um capítulo intitulado “Normas específicas sobre manipulação de medicamentos”, no qual é possível encontrar linhas orientadoras para a preparação de medicação manipulada no laboratório da farmácia comunitária, baseadas na legislação em vigor.

Antes de mais, é relevante referir que a preparação de medicamentos manipulados na farmácia comunitária apenas pode ser feita “pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo”, sendo este o responsável por todas elas [40].

A FP possui um laboratório localizado no interior das suas instalações, devidamente iluminado, ventilado, com superfícies de fácil limpeza e onde as condições de temperatura e humidade são controladas, de acordo com o que vem especificado na legislação em vigor [40]. A lista de material mínimo obrigatório neste laboratório está regulada e encontra-se no anexo à Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro: 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, matrizes 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, termómetros e vidros de relógio. O material está devidamente calibrado e é controlado periodicamente [41].

As matérias-primas utilizadas na preparação de manipulados vêm acompanhadas de um boletim de análise comprovativo da conformidade destas com os respetivos requisitos da sua monografia da Farmacopeia. Estas devem estar identificadas com o seu nome e o nome do fornecedor, número do lote, condições de conservação, precauções de manuseamento e prazo de validade [40].

## 10.2. Preparação de Manipulados

### 10.2.1. Registos e Controlo de Qualidade

O controlo da qualidade das preparações efetuadas do laboratório da farmácia comunitária passa pela boa execução, gestão e armazenamento da documentação relativa às mesmas.

Durante a execução da preparação são registadas as informações relevantes relativas à mesma na Ficha de Preparação. Esta deve conter dados como a denominação do medicamento manipulado, o nome e morada do doente, o nome do prescritor (caso exista) e o seu número de cédula, o número de lote atribuído ao medicamento preparado, a composição do medicamento, indicando as matérias-primas e as respetivas quantidades usadas, bem como os números de lote, a descrição do modo de preparação, o registo dos resultados dos controlos efetuados, a descrição do acondicionamento e a rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado para dispensa ao doente [40]. Na FP é guardada uma fotocópia da prescrição médica anexada à Ficha de Preparação de Manipulados do Formulário Galénico Português.

O controlo de qualidade das preparações efetuadas é feito no final do trabalho e depende do produto em questão. No caso das formas farmacêuticas semissólidas (tais como as que eu preparei durante o meu estágio na FP) devem ser verificadas características organoléticas e pH. Também a conferência da massa final da preparação deve ser feita, de forma a garantir que corresponde à quantidade prescrita [40].

### 10.2.2. Embalagem e Acondicionamento

A embalagem escolhida para o acondicionamento do produto não deve ser incompatível com o mesmo nem causar alterações neste, e deve garantir a correta conservação da preparação que nele vai ser armazenada [40]. Antes da colocação da preparação na embalagem esta deve ser devidamente desinfetada.

As embalagens devem cumprir os requisitos constantes na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia.

### 10.2.3. Rótulo e Preço do Medicamento

Após a finalização da preparação e o seu correto acondicionamento, é impresso um rótulo que se cola na embalagem. Este rótulo contém informações importantes, incluindo o nome do doente, a descrição qualitativa e quantitativa do medicamento manipulado, o nome do médico, as condições de conservação, a data de validade atribuída de acordo com a estabilidade dos componentes e da formulação, a via de administração, a posologia e informações especiais, tais como as frases “manter fora do alcance das crianças”, obrigatória em qualquer manipulado, ou especificidades relativas às condições de utilização, tais como “uso externo” ou “agitar antes de usar”.

O preço dos medicamentos manipulados é calculado com base nas matérias-primas e embalagens utilizadas e no tipo de trabalho executado pelo farmacêutico.

### 10.3. Preparações Extemporâneas

Os medicamentos que exigem uma preparação extemporânea são aqueles que não são estáveis quando em solução ou suspensão. Estes vêm sob a forma de pó acondicionados num frasco de vidro âmbar, devendo o farmacêutico adicionar o veículo adequado (normalmente água purificada), e agitando vigorosamente até à formação da solução ou suspensão, de acordo com o pretendido.

A estabilidade deste tipo de medicamentos é normalmente de 7-14 dias e deve ser conservada no frio.

## 11. Contabilidade e Gestão

### 11.1. Processamento do Receituário e Faturação a Entidades

#### Comparticipadoras

Após a dispensa dos medicamentos constantes na receita médica materializada, é impresso no verso um conjunto de informações relativas ao ato: identificação da farmácia e do diretor técnico, número identificativo do organismo de participação, número da receita, do lote e da série, código de venda com respetivo código de barras, data de dispensa e código interno de identificação do profissional que dispensou, códigos de barras dos medicamentos dispensados, bem como nome da especialidade, forma farmacêutica, dosagem e dimensão da embalagem cedida, PVP de cada medicamento, especificando qual o valor que fica ao encargo do utente e qual o valor que será participado, custo total da receita e custo total para o utente e para o organismo de participação. No caso de o utente ter optado por um medicamento com preço superior ao 5º mais barato, será impressa uma nota de direito de opção.

O verso da receita é assinado pelo utente e posteriormente carimbado, datado e assinado pelo diretor técnico [42].

Com o objetivo de receber um reembolso pela participação exercida pelo Serviço Nacional de Saúde aos utentes, a farmácia envia ao Centro de Conferência de Faturas da Administração Central do Sistema de Saúde, até ao dia 10 do mês seguinte ao do fornecimento, os seguintes documentos:

- As receitas médicas, manuais ou materializadas, com a respetiva impressão no verso, contendo todos os elementos necessários;
- A informação de prestação decorrente da prescrição desmaterializada;
- A fatura eletrónica mensal onde consta o valor que o Estado participa;

- As notas de débito ou notas de crédito, no caso de existirem.

As receitas materializadas são devidamente organizadas por lotes e por organismo de participação, sendo os lotes identificados com o verbete de identificação de lote. Estas são depois acondicionadas para posterior envio por correio ao Centro de Conferência de Faturação, sendo colocada uma etiqueta identificativa da farmácia e respetiva documentação. A receção da documentação é confirmada por mensagem eletrónica [21].

Após conferência dos documentos enviados e verificação da sua conformidade, o Estado procede ao reembolso da farmácia mediante transferência por conta bancária [21].

No caso de o reembolso ser da responsabilidade de outros organismos participadores (Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas, por exemplo), a documentação deve ser organizada e enviada por correio registado com aviso de receção à Associação Nacional das Farmácias - Faturação a Entidades.

## 11.2. Documentos Contabilísticos

A farmácia recebe diariamente mercadoria, sendo um agente importante de economia. A compra de produtos envolve a existência de diversos documentos, como por exemplo guias de remessa, faturas, recibos, notas de devolução e de crédito, inventários e balancetes, conceitos seguidamente aprofundados:

Guia de remessa: documento que acompanha a mercadoria ou a prestação de serviços. Tem efeito logístico.

Fatura: documento emitido pelo vendedor, onde se encontram as condições gerais da operação e a descrição do valor a pagar pelo comprador, discriminando como foi obtido.

Recibo: documento que comprova a receção do pagamento por parte do vendedor.

Nota de devolução: documento que acompanha as mercadorias devolvidas ao fornecedor, discriminando-as. Tem efeito logístico.

Nota de crédito: documento que regulariza situações em que o comprador não recebeu ou devolveu a mercadoria. O vendedor emite uma nota de crédito que comprova a eliminação ou a redução do montante que deve ser cobrado, relativamente à fatura original.

Inventário: documento que enumera os bens que pertencem a uma pessoa ou empresa.

Balancete: é um balanço do total de débitos e créditos que ocorreram num determinado período.

### 11.3. Aspetos Fiscais - IRS, IRC e IVA

IRS: Imposto sobre o Rendimento das pessoas Singulares. Este imposto é aplicado ao valor anual dos rendimentos das pessoas singulares. O imposto é aplicado por escalões, dependendo dos rendimentos. Podem existir deduções no valor que será coletado em IRS mediante a apresentação de faturas. No caso da farmácia, apenas os produtos com Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) a 6% ou produtos com IVA a 23% prescritos pelo médico fazem parte das despesas de saúde passíveis de gerar deduções no IRS [43].

IRC: Imposto sobre o Rendimento das pessoas Coletivas. As “pessoas coletivas” são sociedades comerciais, cooperativas, empresas públicas, etc., que, exercendo uma atividade comercial, industrial ou agrícola, se encontram sujeitas à aplicação de um imposto sobre o lucro [44].

IVA: Imposto sobre o Valor Acrescentado. É um imposto existente sobre qualquer transmissão de bens ou prestação de serviços [45].

## 12. Conclusão

A Farmácia Comunitária é um pilar da sociedade em termos de saúde. O farmacêutico comunitário representa um profissional qualificado, experiente e acessível ao qual a comunidade pode recorrer facilmente. Desta forma, é bastante importante que seja feito um atendimento e aconselhamento de excelência.

Independentemente do tipo de situação que chegue ao balcão da Farmácia, o farmacêutico deve agir de forma profissional, porém, humana. Algumas das características que se podem associar a um atendimento de qualidade incluem a atenção dada aos atos de aconselhamento e dispensa, a adaptação da linguagem ao contexto socioeconómico do utente, a certificação do correto entendimento, por parte do utente, das informações cedidas e o empenho na resolução eficaz dos pedidos.

O meu Estágio Curricular foi organizado de forma racional, tendo começado pela parte de receção de encomendas e seu armazenamento, o que me permitiu conhecer a lógica da arrumação de produtos. Seguiu-se a conferência de prazos de validade e devoluções ao fornecedor, a manipulação de medicamentos e por fim o atendimento ao público. Este tipo de organização permitiu-me ter uma noção clara de tudo o que se passa numa Farmácia Comunitária. Para além disto, o Estágio Curricular permitiu-me também pôr em prática os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

A experiência profissionalizante que tive durante os três meses que passei na Farmácia Parente foi bastante enriquecedora, principalmente pelos desafios diários encontrados. A integração de uma nova equipa de trabalho e o atendimento ao público foram dois desses desafios, sendo estes os que considero terem sido mais marcantes.

De uma forma geral posso concluir que o farmacêutico comunitário é um profissional que desempenha um papel fulcral em termos de saúde pública, por ser o principal intermediário entre o utente e o medicamento.

### 13. Bibliografia

- [1] *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2007.
- [2] *Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2007.
- [3] *Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2007.
- [4] *Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2014.
- [5] *Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2013.
- [6] H. J. Santos *et al.*, O. d. Farmacêuticos, Ed. *Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária*, 3ª ed. 2009.
- [7] *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2006.
- [8] *Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2013.
- [9] *ATC Structure and principles*. Disponível em: [http://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
- [10] P. C. Tavares, *Formulário Galénico Português*. Associação Nacional das Farmácias, 2007.
- [11] *Portaria n.º 827/2005, de 14 de Setembro*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED , 2005.
- [12] *Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2015.
- [13] Valormed. (2016, 22-08-2016). *Processo*. Disponível em: <http://www.valormed.pt/pt/conteudos/conteudo/id/18>
- [14] *Lei n.º 11/2012*, Assembleia da República, 2012.
- [15] *Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED , 2015.
- [16] *Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2015.
- [17] *Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED , 2015.
- [18] INFARMED and Ministério da Saúde. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Online]. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS\\_NOVIDADES/20130117\\_NORMAS\\_DISPENSA\\_vFinal.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/20130117_NORMAS_DISPENSA_vFinal.pdf)
- [19] *Despacho n.º 13020/2011, de 20 de Setembro*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED , 2011.

- [20] INFARMED. (2016, 23-08-2016). *Medicamentos comparticipados - Dispensa exclusiva em Farmácia de Oficina*. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/AVALIACAO\\_ECONOMICA\\_E\\_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS\\_USO\\_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS\\_COMPARTICIPADOS/Dispensa\\_exclusiva\\_em\\_Farmacia\\_Oficina](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS/Dispensa_exclusiva_em_Farmacia_Oficina)
- [21] *Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2015.
- [22] *Despacho n.º 2245/2003, de 16 de Janeiro*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2003.
- [23] *Decreto-Lei n.º 113/2010*, Assembleia da República, 2010.
- [24] *Decreto-Lei n.º 74/2010*, Assembleia da República, 2010.
- [25] *Despacho n.º 25 822/2005 (2ª série)*, Assembleia da República, 2005.
- [26] *Despacho n.º 4326/2008*, Assembleia da República, 2008.
- [27] W. H. Organization. (2016, 23-08-2016). *Infant and young child feeding*. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs342/en/>
- [28] L. Levy and H. Bértolo. *Manual de Aleitamento Materno [Online]*. Disponível em: [https://www.unicef.pt/docs/manual\\_aleitamento\\_2012.pdf](https://www.unicef.pt/docs/manual_aleitamento_2012.pdf)
- [29] *Decreto-Lei n.º 217/2008*, 2008.
- [30] *Decreto-Lei n.º 136/2003*, Assembleia da República, 2003.
- [31] *Decreto-Lei n.º 314/2009*, Assembleia da República, 2009.
- [32] *Decreto-Lei n.º 237/2009*, Assembleia da República, 2009.
- [33] INFARMED. (2016, 23-08-2016). *Dispositivos Médicos*. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS\\_MEDICOS](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/DISPOSITIVOS_MEDICOS)
- [34] *Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho*, G. J. e. C. d. INFARMED, 2009.
- [35] (2015). *Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto - Norma 019/2011*.
- [36] (2011). *Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus - Norma 002/2011*.
- [37] W. H. Organization. (2016, 28-08-2016). *BMI classification*. Disponível em: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
- [38] (2013). *Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial - Norma 026/2011*.
- [39] AMI. (2016). *AMI - Assistência Médica Internacional - AMI*. Disponível em: <https://ami.org.pt/>
- [40] *Anexo à Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2004.
- [41] *Deliberação n.º 1500/2004, 7 de Dezembro*, Gabinete Jurídico e Contencioso do INFARMED, 2004.
- [42] Administração Central do Sistema de Saúde, *Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS*. 2015.
- [43] Ministério das Finanças. (2016, 28-08-2016). *Código do Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Singulares*. Disponível em:

[http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao\\_fiscal/codigos\\_tributarios/cirs\\_rep/index\\_irs.htm](http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao_fiscal/codigos_tributarios/cirs_rep/index_irs.htm)

- [44] Ministério das Finanças. (2016, 28-08-2016). *Código do Imposto sobre o Rendimento das Pessoas Coletivas*. Disponível em: [http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao\\_fiscal/codigos\\_tributarios/CIRC\\_2R/](http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao_fiscal/codigos_tributarios/CIRC_2R/)
- [45] Ministério das Finanças. (2016, 28-08-2016). *Código do Imposto sobre o Valor Acrescentado*. Disponível em: [http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao\\_fiscal/codigos\\_tributarios/CIVA\\_rep/index\\_iva.htm](http://info.portaldasfinancas.gov.pt/pt/informacao_fiscal/codigos_tributarios/CIVA_rep/index_iva.htm)

# Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

## 1. Introdução

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) conta com a frequência de um estágio curricular opcional em Farmácia Hospitalar. Nesse âmbito, e para além dos variados Hospitais disponíveis em Portugal para tal efeito, é dada aos alunos a possibilidade de se inscreverem no programa Erasmus+, podendo desta forma o estágio curricular em Farmácia Hospitalar ser feito além-fronteiras.

Desde cedo que o meu interesse em expandir os horizontes me fez seguir de perto as oportunidades académicas internacionais e, sendo confrontada com a possibilidade de me poder enriquecer em termos profissionais, mas também culturais e pessoais, não hesitei em candidatar-me às vagas existentes para cumprir o meu plano de estágio integrante do MICF fora do meu país.

O meu estágio de Farmácia Hospitalar foi realizado na *Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi* (AOUC) em Florença, Itália. Teve a duração de 3 meses, de 2 de maio de 2016 a 29 de julho de 2016.

Apesar de existirem algumas diferenças em termos laborais nos diversos países, estas podem revelar-se uma mais-valia em termos de enriquecimento a nível de conhecimento de diferentes procedimentos. Para além disso, dada a harmonia europeia que existe atualmente relativamente à legislação dos aspetos mais determinantes relacionados com a saúde, essas diferenças não foram um impeditivo à consolidação de uma aprendizagem sólida e correta de conceitos chave da Farmácia Hospitalar.

De uma forma geral, foram 5 os serviços da Farmácia Hospitalar pelos quais passei durante o meu estágio:

- Aprovisionamento e Distribuição;
- Dispositivos Médicos;
- Unidade de Fármacos Antineoplásicos - “*Unità Farmaci Antiblastici*” (UFA);
- Farmacovigilância e Laboratório de Galénica;
- Ensaio Clínicos.

Este relatório de estágio irá focar de uma forma relativamente pormenorizada diversos pontos que foram abordados durante os 3 meses em que estive na AOUC, onde uma sólida estrutura

profissional em que cada um sabe qual a sua função, aliada ao trabalho de equipa, fazem deste um dos melhores hospitais da Toscana.

## 2. Enquadramento

Tendo sido o meu estágio realizado fora de Portugal, existem algumas considerações que devem ser tecidas, para que melhor se entenda o enquadramento da Farmácia Hospitalar e do medicamento em geral em Itália.

### 2.1. *Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)*

A *Agenzia Italiana del Farmaco* (AIFA) é a autoridade nacional do medicamento. É pública e atua sob a direção do Ministério da Saúde, cooperando com as autoridades regionais para desenvolver as suas funções [1]. Esta última premissa é relevante na medida em que a Constituição Italiana prevê que cada região possa possuir os seus próprios estatutos, poderes e funções. Assim, a existência de uma autoridade nacional exige também a proximidade desta com cada uma das regiões, para que os objetivos na regulamentação de fármacos sejam atingidos não só a nível regional, mas também a nível nacional.

Fazendo um paralelismo Itália-Portugal, a AIFA pode ser equiparada ao INFARMED, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

### 2.2. *Agenzia Ospedaliero-Universitaria Careggi*

A AOUC é um Hospital Universitário localizado em Careggi, Florença, Itália.

A Farmácia Hospitalar da AOUC coopera com os diversos departamentos clínicos do Hospital através da validação de encomendas de fármacos, produtos de saúde e dispositivos médicos, através das valências que possui na área de produção de formas magistrais e oficinais de manipulados, através da preparação de quimioterápicos e através das responsabilidades no âmbito da farmacovigilância e ensaios clínicos.

Durante o meu Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar tive oportunidade de comprovar diariamente o empenho dos profissionais de saúde com as mais diversas formações em cooperarem uns com os outros com a finalidade de promover um serviço de saúde de qualidade.

Na Farmácia Hospitalar trabalham nove farmacêuticos, sendo um deles o Diretor dos Serviços Farmacêuticos da AOUC. Em cada serviço existem auxiliares, que podem ser enfermeiros ou técnicos operacionais, que trabalham sob a supervisão do farmacêutico responsável pelo serviço.

Existe também uma secretaria, onde trabalham duas secretárias.

A Farmácia Hospitalar da AOUC está aberta de segunda-feira a sábado, das 7h30m às 19h00m. Toda a equipa acima referida trabalha diariamente, no horário estipulado, de segunda a sexta-feira. Ao sábado apenas está presente um farmacêutico. A Farmácia Hospitalar encontra-se encerrada ao domingo, no entanto, em casos de emergência, é possível contactar telefonicamente um farmacêutico e um técnico operacional destacados para o efeito.

A *Farmacia di Continuità* encontra-se aberta de segunda a sexta-feira das 8h30m às 15h30m. Apesar de não ser exatamente igual ao serviço de ambulatório das Farmácias Hospitalares Portuguesas, a *Farmacia di Continuità* poderá, para os efeitos deste Relatório, ser considerada o seu equivalente. A equipa de farmacêuticos que aqui trabalha é diferente da que exerce as suas funções nos restantes serviços da Farmácia Hospitalar.

### **3. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos**

Independentemente do local do mundo em que se situe a farmácia hospitalar, é reconhecido que a existência de um sistema organizado de gestão de todos os serviços que ali se prestam é uma mais-valia indispensável ao bom funcionamento do serviço. Assim, será explicado neste ponto o Sistema de Aprovisionamento e Gestão dos Serviços Farmacêuticos praticado na AOUC.

#### **3.1. Aprovisionamento e Critérios de Aquisição**

É muito importante que exista de um *stock* de medicamentos, dispositivos médicos ou outros produtos farmacêuticos em quantidade suficiente para suprir as necessidades dos doentes do Hospital. Por outro lado, a sustentabilidade económica desse mesmo Hospital depende em grande parte de uma gestão de encomendas farmacêuticas racional e inteligente, que permita a existência de todos os produtos necessários sem que estes sejam adquiridos em excesso ou a preços excessivamente elevados.

Assim, a tarefa de aprovação de encomendas para o Hospital tem uma elevada relevância, devendo o farmacêutico que ocupa esse cargo consciencializar-se da responsabilidade da sua função.

Particularizando este ponto para a AOUC, é possível dividir o setor de aquisições em dois grandes grupos: fármacos e dispositivos médicos. Para cada um dos grupos de produtos existe um farmacêutico responsável pela aprovação das requisições provenientes dos diferentes departamentos clínicos.

O programa informático utilizado para gerar, transmitir e aprovar encomendas é o *GeArichieste*.

Cada departamento clínico do hospital possui uma farmácia própria, relativamente independente da farmácia hospitalar. Diariamente é emitida por cada departamento uma encomenda que chega à farmácia do hospital através desse programa informático. Em termos

de *software*, no *Ge4richieste* as requisições estão divididas por tipo de produto requerido e por departamento requisitor. Assim, existem códigos associados aos tipos de produtos requeridos, que nos permitem escolher o grupo de produtos cujas encomendas iremos aprovar:

- 80 - Desinfetantes
- 81 - Soluções para infusão
- 82 - Preparações para nutrição (parenteral, enteral, dieta especial)
- 85 - Fármacos para Hemofilia
- 86 - Parafármacos
- 90 - Fármacos
- 92 - Dispositivos Médicos de largo consumo
- 94 - Diálise
- 96 - Dispositivos Médicos especiais

O farmacêutico responsável pela aprovação da encomenda deve verificá-la. Podem ser adicionados, retirados ou substituídos medicamentos e podem ser alteradas as quantidades da encomenda. O farmacêutico tem acesso às quantidades de cada produto que foram utilizadas nos últimos tempos, formula uma previsão de consumo e ajusta as requisições de cada departamento.

A substituição de produtos na encomenda é feita de acordo com normas internas do hospital. É possível substituir medicamentos por outros mais baratos se estes forem do mesmo grupo farmacêutico (código ATC exatamente igual, excetuando o último número). Um exemplo de um destes casos é a substituição de Clexane® (enoxaparina) por Seleparina® (nadroparina). As ordens internas do hospital definem que no caso da encomenda de heparinas de baixo peso molecular, o farmacêutico deve aprovar apenas metade da quantidade de Clexane® requisitada, substituindo a outra metade por Seleparina®, tendo esta ação como objetivo diminuir a despesa geral.

Ainda aquando da verificação da encomenda, o farmacêutico deve ter especial atenção aos fármacos que apresentam, num campo para tal destinado, um “R” em fundo amarelo. Todos estes fármacos devem ser acompanhados de uma “nota” que possui informações tais como o nome do paciente, o diagnóstico, o médico, a posologia e a duração do tratamento. Todas as requisições de fármacos deste género que não sejam acompanhadas pelas informações necessárias não serão aprovadas.

As encomendas são reguladas por um Prontuário Regional. Qualquer fármaco que não esteja inserido no Prontuário não pode ser adquirido, a menos que seja uma situação excecional para a qual deve ser feita uma requisição justificada.

### 3.1.1. *Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale* - ESTAR

Após a encomenda ser totalmente verificada pelo farmacêutico, este procede à sua validação e envio para o “*Ente di Supporto Tecnico di Area Vasta*” (ESTAV). Em Itália existem três ESTAV’s, sendo que o que difere é a área sobre a qual eles são responsáveis: *Area Vasta Centro*, *Area Vasta Noroeste* e *Area Vasta Sudeste*. A conjugação dos três ESTAV’s gera uma entidade denominada como “*Ente di Supporto Tecnico Amministrativo Regionale*” (ESTAR).

Na prática, o ESTAV é um grande armazém que recebe os pedidos dos diferentes hospitais regionais, e coordena as suas entregas.

As encomendas validadas pelo farmacêutico devem ser enviadas para o ESTAV informaticamente até às 12h, para que cheguem ao hospital no dia seguinte. Caso seja necessário que o produto em questão esteja disponível na farmácia do hospital no mesmo dia, a encomenda deve ser feita ao ESTAV por fax.

No improvável caso da necessidade de um produto que não esteja disponível no stock do ESTAV, é excepcionalmente possível que o hospital faça a compra aos fornecedores de farmácias privadas.

### 3.2. **Receção e Conferência de Produtos Adquiridos**

Após ser feita a encomenda ao ESTAV, este entrega os produtos às farmácias dos diversos hospitais pertencentes à área da qual é responsável.

O espaço destinado à receção das encomendas pode variar de hospital para hospital, sendo que o transportador faz a descarga da encomenda dentro da farmácia, no local para tal destinado. É relevante salientar que a receção e a verificação das encomendas estão a cargo dos operadores técnicos dos departamentos clínicos que as fazem.

Na AOUC existem quatro locais onde é rececionada mercadoria: nos diversos departamentos clínicos, na Unidade de Fármacos Antineoplásicos (UFA), no Laboratório de Galénica e no armazém. O armazém está a cargo do setor de Distribuição e nele são armazenados medicamentos e dispositivos médicos que serão utilizados em casos de emergência, isto é, quando qualquer um dos departamentos clínicos do Hospital necessitar urgentemente de um produto, não podendo esperar pela chegada deste através de uma encomenda ao ESTAV.

A acompanhar a encomenda, na altura da receção, deve vir o Documento de Transporte (DDT). O operador técnico responsável pela receção das encomendas procede ao controlo das mesmas. O primeiro controlo efetuado consiste na verificação do endereço do destinatário, integridade da embalagem, prazo de validade, correspondência entre a quantidade recebida e a quantidade que consta no DDT e verificação das condições de conservação dos produtos no caso de estes deverem ser preservados de alguma forma particular.

No expectável caso de tudo se encontrar nos conformes, o operador técnico assina o DDT. Por outro lado, no caso de haver algum problema que faça com que não seja possível aceitar a mercadoria entregue, o operador técnico deve ter duas ações diferentes, dependendo do local de onde a mercadoria proveio: num primeiro caso, em que a mercadoria provenha do ESTAV, o operador deve aceitá-la e seguidamente introduzir no programa informático *Ge4richieste* a nota de não conformidade. Esta deve ser impressa e anexada à mercadoria, sendo tudo devolvido no dia seguinte. No caso de a encomenda vir diretamente do fornecedor, o operador técnico deve devolver imediatamente todo o material, indicando no documento de transporte a razão pela qual a mercadoria está a ser rejeitada.

A estas regras gerais excetuam-se os seguintes casos:

Psicotrópicos e Estupefacientes: depois do controlo acima indicado deve ser feita pelo operador técnico uma cópia do DDT que fica para o transportador. O DDT original permanece junto dos estupefacientes, sendo ambos entregues diretamente ao farmacêutico responsável pela dispensa deste tipo de medicamentos.

Medicamentos em fase de ensaio clínico: após a aceitação deste tipo especial de medicamentos estes são colocados num sítio específico destinado ao efeito, sendo o operador técnico por eles responsável avisado, para que possa verificar e entregar os produtos em questão diretamente ao médico coordenador do ensaio.

Os produtos que devem ser conservados em refrigeração têm prioridade em todas as operações referidas.

### 3.3. Armazenamento

Os diferentes produtos que chegam à farmácia do hospital são armazenados conforme as suas características específicas e de acordo com organização interna do hospital.

Na AOUC a Farmácia Hospitalar está encarregue de um armazém onde são guardados *stocks* de medicamentos e dispositivos médicos que deverão ser usados em caso de emergência, tal como anteriormente referido. Nestas situações, o medicamento, dispositivo médico ou produto de saúde é cedido pelo farmacêutico responsável do armazém diretamente ao departamento clínico que o requereu. Posteriormente é feita uma encomenda ao ESTAV para regularizar o *stock* do armazém.

Fora deste âmbito, mas ainda sob a responsabilidade da Farmácia Hospitalar da AOUC, temos o armazenamento de citotóxicos e monoclonais na UFA, o armazenamento de matérias-primas e dispositivos para preparações e formulações galénicas e o armazenamento de matérias-primas para nutrição assistida.

Todos os restantes medicamentos e produtos farmacêuticos que deverão ser usados no Hospital são armazenados numa sala destinada e equipada para o efeito, nos diferentes departamentos clínicos, estando esta “farmácia” à responsabilidade dos mesmos.

Pode-se, assim, dividir o armazenamento de produtos em 4 seções:

#### 1) Armazém

Neste espaço amplo existem vários armários destinados à arrumação de medicamentos e dispositivos médicos. O armazenamento é da responsabilidade do pessoal adstrito à dispensa, isto é, dos técnicos operacionais que retiram produtos dos armários e frigoríficos para posterior entrega aos diferentes departamentos clínicos.

Nesta zona os medicamentos e dispositivos médicos encontram-se separados, sendo guardados em armários diferentes. A organização dos medicamentos é feita de acordo com o seu código ATC, e, dentro deste, por ordem alfabética de DCI.

Os dispositivos médicos são armazenados por ordem alfabética.

Relativamente à temperatura de armazenamento, é possível encontrar neste armazém 4 zonas diferentes, adequadas à correta conservação dos diferentes produtos farmacêuticos: até 30°C, menos do que 25°C, de 2 a 8°C e -18/-20°C (congelados). Desta forma é garantida a correta conservação de todos os medicamentos, incluindo os que são termolábeis.

Para além dos medicamentos regularmente utilizados em farmácia, existem grupos de medicamentos especiais, que necessitam de um armazenamento particular, por forma a garantir um maior controlo e segurança. Salientam-se os fármacos psicotrópicos e estupefacientes, que a AOUC opta por armazenar em armários fechados à chave dentro de um gabinete anexo ao armazém geral. A chave dos armários está guardada, sendo o acesso a ela restrito ao farmacêutico responsável pela dispensa deste tipo de medicamentos.

#### 2) UFA

Os fármacos citotóxicos e monoclonais são rececionados diretamente no serviço onde permanecerão. Dentro deste serviço, as regras de armazenamento são lógicas, tendo sempre em consideração a correta conservação dos produtos, mas não esquecendo o potencial que este tipo de medicamentos tem para provocar danos. Assim, existem armários, munidos de umas gavetas plásticas, onde todos os fármacos são colocados, armazenados por ordem alfabética de DCI. Cada fármaco tem a si reservada uma gaveta, sendo os monoclonais e os citotóxicos armazenados em armários diferentes. Os armários onde são guardados este tipo de fármacos

encontram-se colocados numa sala separada da zona de preparação por uma porta de abertura automática. Podemos ainda encontrar 3 frigoríficos com temperaturas adequadas à correta conservação tanto dos monoclonais como dos citotóxicos, onde estes são armazenados seguindo os mesmos princípios.

### 3) Matérias-primas para preparações de formulações galénicas e nutrição assistida

Este armazém contém vários armários onde os produtos são separados de acordo com a sua categoria: as matérias-primas para preparações e formulações galénicas são armazenadas por ordem alfabética num dos armários, sendo que as matérias-primas para enchimento de sacos de nutrição parenteral são armazenadas alfabeticamente ordenadas num outro armário. Os dispositivos utilizados para a preparação da nutrição parenteral são armazenados ainda num outro armário, tendo em conta a mesma lógica, e é possível encontrar também um local para armazenar os materiais que servirão para acondicionar as formulações. Por fim, ainda neste armazém, localiza-se um frigorífico onde as preparações que necessitam de uma temperatura mais baixa de conservação podem ser colocadas.

### 4) Departamento Clínico

Os diferentes departamentos clínicos do Hospital são responsáveis pela receção e armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde que encomendaram, tendo, portanto, uma “farmácia” relativamente independente da Farmácia Hospitalar da AOUC.

Numa sala apenas destinada ao efeito encontram-se diversos armários que permitem uma organização lógica dos medicamentos e produtos de saúde que ali se encontram. A primeira grande divisão que podemos encontrar é por forma farmacêutica/via de administração: comprimidos, soluções e suspensões, gotas/aerossóis, pós, medicamentos para administração por via transdérmica e medicamentos para administração por via subcutânea são armazenados em armários diferentes. Dentro de cada um destes grupos os produtos encontram-se ordenados por ordem alfabética de DCI.

Para além dos armários, encontram-se também nesta sala frigoríficos, para garantir a adequada conservação dos produtos que necessitam de ser mantidos a temperaturas entre os 2°C-8°C. A verificação do funcionamento dos frigoríficos é realizada periodicamente, sendo que todos os dias se verifica se o frigorífico está a funcionar.

Produtos que têm potencial de perigo elevado, como é o caso das soluções concentradas de Cloreto de Potássio, encontram-se num armário independente, fechado à chave, de acordo com as recomendações do Ministério da Saúde [2].

Uma vez por mês faz-se o controlo das datas de validade dos produtos existentes na farmácia do departamento clínico. Está implementada uma política de restituição de produtos de saúde

perto do fim da data de validade à Farmácia Hospitalar da AOUC, mas os departamentos clínicos podem também optar por permanecer na posse desses produtos até ao fim da sua data de validade, sendo então responsáveis por encaminhar corretamente os resíduos.

## 4. Distribuição

### 4.1. Distribuição ao Departamento Clínico

Os departamentos clínicos da AOUC recebem os medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos que encomendaram diretamente do ESTAV. Um operador técnico destacado para o efeito procede da forma que foi anteriormente referida para receção e conferência de produtos adquiridos.

A Farmácia Hospitalar da AOUC não participa, portanto, neste processo de aprovisionamento normal e regular, a não ser na fase de aprovação das encomendas. Existe, no entanto, um tipo de distribuição aos departamentos clínicos que é da responsabilidade da Farmácia Hospitalar: distribuição em casos de emergência.

Por vezes os responsáveis pelas encomendas dos departamentos clínicos esquecem-se de colocar na encomenda um certo produto, ou uma situação inesperada ocorre que faz com que eles necessitem de algo que não se encontra no seu *stock* habitual. Uma vez que todas as encomendas provenientes dos departamentos clínicos passam pelo setor de Distribuição da Farmácia Hospitalar da AOUC para aprovação por parte do farmacêutico responsável antes de serem enviadas ao ESTAV, é também a este setor que devem ser endereçados os pedidos urgentes.

Os departamentos clínicos enviam à Farmácia Hospitalar uma requisição física sob a forma de receita, através de um sistema de gestão de transporte ordinário e urgente (TRAM), ou por fax. O farmacêutico valida a receita, confirmando parâmetros tais como o carimbo do departamento clínico e o seu código identificativo, o carimbo e a assinatura do médico e a pertinência qualitativa e quantitativa da requisição. Após terem sido verificados estes parâmetros, o farmacêutico assina a receita e entrega-a a um operador técnico, que deve dar saída daquele produto através de leitura ótica, anexando a este uma cópia da receita. Após identificação do departamento clínico ao qual se destina, o produto em questão é colocado num carrinho localizado no armazém, para ser recolhido pelo TRAM. Os fármacos que devam ser conservados a temperaturas de 2°C-8°C são colocados dentro de um saco térmico.

No caso de não existir no armazém o produto requerido, o farmacêutico faz uma encomenda urgente ao ESTAV, por fax, que garante a entrega no prazo máximo de duas horas.

## 4.2. Distribuição Personalizada

A distribuição de medicação aos doentes que estão internados no hospital é da responsabilidade dos enfermeiros. Auxiliados pelo programa informático *ArchiMed*, e após fazerem o login com as respetivas credenciais, estes conseguem controlar operações da sua competência relativas aos doentes. Cada enfermeiro tem à sua responsabilidade um número limitado de doentes, e deve controlar tanto a medicação endovenosa contínua como a medicação por horário a que estes estão sujeitos.

Os médicos inserem no programa informático qual o plano terapêutico do doente, que fica disponível para os enfermeiros responsáveis pelo doente em questão. Estes devem analisar o plano e, à hora indicada, proceder à entrega individual dos medicamentos ao doente em questão - distribuição personalizada.

À hora prevista para a administração, o enfermeiro responsável por aquele conjunto de quartos prepara a medicação individual. A medicação é preparada para um doente de cada vez, sendo entregue ao próprio logo após ser preparada. O enfermeiro abre a ficha do doente no *ArchiMed*, verifica qual a medicação a administrar naquele horário e vai-a colocando dentro de um copo de plástico. De cada vez que colocar algo dentro do copo deve validar o medicamento no programa informático, colocando um “certo” à sua frente, num espaço reservado para tal. No caso de alguma medicação não ser administrada, isso deve ser justificado, bem como atrasos na toma da medicação.

Nos departamentos clínicos é possível encontrar dois carrinhos para emergências, onde se encontra material e fármacos necessários para esse tipo de situações. O carrinho é móvel, podendo facilmente ser levado até ao quarto onde se encontra o doente numa situação de emergência. As gavetas do carrinho estão trancadas com uma abraçadeira, para garantir o seu total abastecimento. O controlo dos prazos de validade destes medicamentos é feito uma vez por mês. Os medicamentos destinados a emergências, mas que necessitam de condições de conservação especiais, encontram-se no frigorífico da farmácia do departamento clínico, dentro de uma caixa devidamente identificada.

Após uma situação de emergência, o enfermeiro que utilizou o carrinho é responsável pelo seu reabastecimento.

## 4.3. Distribuição a Doentes em Ambulatório

Para além dos doentes que estão internados no Hospital, a AOUC conta também com um serviço de dispensa de medicamentos a doentes em ambulatório. O modelo de prescrição italiano difere do português em alguns pontos, e a organização interna da entrega dos medicamentos a este tipo de doentes possui também as suas particularidades. Como tal, será dada de seguida uma explicação dos pontos mais relevantes com os quais tive oportunidade de contactar durante o meu estágio.

#### 4.3.1. Modelo de Prescrição Italiano

Em Itália, o uso de receitas informáticas ainda não está implementado.

Genericamente, existem dois tipos de receitas manuais que podem ser entregues aos doentes no hospital: as receitas verdes, para uso interno, e as receitas vermelhas, para uso externo. As receitas verdes destinam-se a serem levantadas na *Farmacia di Continuità*, gratuitamente. As receitas vermelhas destinam-se a serem levantadas em farmácias comunitárias normais, sendo os medicamentos pagos pelo utente. No Anexo 2 encontra-se uma digitalização de uma receita verde.

Para além deste tipo de receitas, destinadas aos utentes, existem prescrições que são utilizadas internamente. Destas são exemplo as que foram referidas no ponto 4.1. (requisições urgentes enviadas pelos departamentos clínicos à Farmácia Hospitalar), as receitas para requisição de estupefacientes e psicotrópicos (analisadas no ponto 4.4.) e as receitas para requisição de dispositivos médicos.

#### 4.3.2. *Farmacia di Continuità*

A *Farmacia di Continuità* localiza-se noutra zona da AOUC, e é independente da Farmácia Hospitalar. É, no entanto, o equivalente ao serviço de ambulatório em Portugal e, como tal, fez também parte do meu estágio.

Nesta farmácia trabalham alguns farmacêuticos, diferentes dos que trabalham na Farmácia Hospitalar, e técnicos operacionais. Aqui são levantadas as receitas verdes provenientes dos diversos departamentos clínicos do Hospital. As receitas verdes são dadas aos doentes no momento em que estes têm alta médica e contemplam a terapia necessária para um mês de tratamento. Estas receitas podem ser levantadas gratuitamente.

Para além destes doentes, também a medicação para as doenças crónicas (hepatite, esclerose múltipla, síndrome da imunodeficiência adquirida) são aqui levantadas gratuitamente. As receitas que se destinam a este tipo de tratamentos têm validade de um ano.

Os doentes deslocam-se a esta zona do Hospital e retiram uma senha, numa sala de espera onde existem diversas cadeiras. Aqui aguardam pela sua vez que será anunciada num ecrã destinado ao efeito. Quando chegar a sua vez, deslocam-se a uma outra sala, onde existem cinco balcões diferentes, separados por paredes de vidro, atrás dos quais se encontram farmacêuticos. O atendimento é personalizado e privado. Após análise da receita, os farmacêuticos vão ao armazém, que se localiza atrás do balcão, porém, separado da parte de atendimento por armários opacos, buscar os medicamentos necessários. Aqui, a organização é semelhante à que se encontra nos Departamentos Clínicos: forma farmacêutica/via de administração e, dentro desta, por ordem alfabética de DCI. Existe, no entanto, uma separação de alguns medicamentos

por patologia à qual se destinam: é possível encontrar num armário separado todos os medicamentos que se destinam à terapêutica das infeções pelo VIH.

Após a entrega dos medicamentos, as receitas são colocadas num local específico, sendo recolhidas por um técnico operacional, que é responsável por fazer uma encomenda ao ESTAV onde contemple todos os medicamentos que foram dispensados. Posteriormente as receitas são armazenadas.

### 4.3.3. Hematologia

O Hospital onde realizei o meu Estágio Curricular é um dos mais conceituados em Itália no que ao tratamento de doenças do foro hematológico diz respeito, nomeadamente de Hemofilia. Deste modo, existe uma grande afluência de doentes de todos os outros pontos do país a Careggi para serem acompanhados por especialistas.

Os medicamentos para a terapêutica da hemofilia são dispensados gratuitamente pelos hospitais italianos. Estes são levantados na Farmácia Hospitalar, e não na *Farmacia di Continuità*, após apresentação da receita médica do especialista. O farmacêutico acompanha o doente a uma sala particular existente nesta zona e analisa a prescrição. Após verificar a sua conformidade, pode dispensar os medicamentos. Uma digitalização de uma receita deste género pode ser vista no Anexo 3.

Todas as caixas possuem um código de barras destacável, que deve ser colocado na receita num local a eles destinado. Após a dispensa, as receitas permanecem na posse do farmacêutico, que é responsável pelo seu armazenamento e pela execução de uma encomenda ao ESTAV, onde constem os produtos que retirou do armazém.

### 4.4. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial: Estupefacientes

Para requisição de estupefacientes, os departamentos clínicos enviam à Farmácia Hospitalar uma receita em papel. Estas receitas são aviadas pelo farmacêutico durante a tarde, entregando-se os medicamentos ao departamento clínico na manhã seguinte, através do TRAM.

Para dispensar este tipo especial de fármacos, o farmacêutico procede do seguinte modo: desloca-se à sala onde estão armazenados os estupefacientes, onde existe uma mesa e uma cadeira, e prepara aqui toda a medicação requisitada. Nesta sala existe um caderno onde o farmacêutico deve apontar que medicamentos retirou, e qual a sua quantidade, assinando à frente. É neste momento que o farmacêutico deve controlar que o *stock* do registo corresponde ao *stock* real. Seguidamente o farmacêutico entrega ao operador técnico a receita, e este vai proceder à regularização do *stock* informaticamente. Com o auxílio de um programa informático interno, movimentam-se virtualmente as quantidades requeridas da Farmácia Hospitalar para os departamentos clínicos em questão. O operador imprime uma cópia do documento de movimentação gerado pelo programa e anexa-a à receita, devolvendo ambos ao

farmacêutico, que os fotocopia. No momento da entrega dos estupefacientes ao operador do TRAM, o farmacêutico de serviço confirma que tanto a quantidade como o tipo de medicamentos dispensados estão corretos, entregando ao operador a cópia da receita e do documento de movimentação de estupefacientes.

#### 4.5. Distribuição de Citotóxicos

A distribuição dos citotóxicos preparados pela UFA é coordenada em cooperação com o TRAM. Diariamente, saem preparados deste serviço da Farmácia Hospitalar para o departamento de oncologia e para o Hospital de Dia. Os preparados são divididos em caixas plásticas identificadas com o nome do local onde se destinam. Dentro de cada caixa estão diversos sacos, separados por doente, dentro dos quais se encontra a medicação.

A distribuição dos citotóxicos está a cargo de uma equipa principal dividida em equipas mais pequenas, responsáveis pelo transporte horizontal e vertical. Cada equipa horizontal é responsável por um andar, sendo que a equipa vertical é responsável pela ligação das equipas horizontais, para que desta forma seja possível abranger todo o hospital.

O nome do operador técnico do TRAM que recolhe as preparações na UFA fica registado, bem como a hora à qual a recolha foi feita.

As caixas que contêm os medicamentos para a terapêutica oncológica são entregues ao departamento oncológico ou ao Hospital de Dia, onde as enfermeiras são responsáveis pela continuidade do processo.

### 5. Produção e Controlo

Nem todas as preparações necessárias para administração aos doentes internados no hospital se encontram comercialmente disponíveis. Desta forma, é imperativo que existam nos hospitais laboratórios, com pessoal qualificado para a produção de formulações farmacêuticas especiais, com a finalidade de suprirem necessidades particulares.

Podemos encontrar na AOUC diversos exemplos: o laboratório de Farmácia Galénica, (responsável pela preparação de produtos estéreis e não estéreis); o laboratório de reconstituição de fármacos citotóxicos e monoclonais (inserido na UFA) e o laboratório para preparação de nutrição parenteral. Todos eles serão detalhadamente explicados de seguida, após ser feita uma análise importante relativa ao controlo de qualidade.

#### 5.1. Legislação e Documentação relativa ao Controlo de Qualidade

Sempre que se queira falar de Normas de Qualidade de uma forma geral, independentemente do país europeu ao qual nos queiramos referir, é possível ter como base a Norma da Organização Internacional para Padronização (*International Organization for Standardization* - ISO)

9001:2008. Esta norma é útil, por nela se encontrarem especificados requisitos para um sistema de gestão de qualidade.

A Norma ISO 9001:2008 aplica-se a todas as organizações, pelo que pode ser utilizada como manual de linhas orientadoras na produção e no controlo de qualidade de formulações preparadas nos laboratórios da Farmácia Hospitalar.

Com base nesta Norma, os laboratórios da Farmácia Hospitalar devem começar por definir quais os métodos e os critérios que tornam eficazes tanto as suas operações como o controlo destas. Para além disso, devem também ser definidas e implementadas ações concretas que possibilitem atingir os resultados planeados. Relativamente ao planeamento, e de acordo com o especificado nesta Norma, a Farmácia Hospitalar deve precisar quais os requisitos do produto e quais os objetivos deste em termos de qualidade, bem como que atividades são requeridas em termos de “verificação, validação, monitorização, medição, inspeção e ensaio específicas do produto” e quais os seus critérios de aceitação.

Para que o produto final possa ter a qualidade pretendida, é importante que a Farmácia do Hospital, neste caso representada pelos laboratórios, se certifique da qualidade das matérias-primas utilizadas, sendo que devem para isso ser definidos requisitos de compra.

Em termos de medições, análise e melhoria da produção, os laboratórios devem implementar processos que permitam não só que se demonstre a correspondência entre os requisitos definidos e o produto, mas também que possibilitem uma melhoria contínua da eficácia do sistema de gestão da qualidade implementado. Para tal, é importante que se realizem auditorias internas em intervalos regulares e definidos para avaliar o sistema atrás referido.

Por último, os laboratórios de produção da Farmácia Hospitalar devem ser capazes de identificar produtos que não estão dentro da conformidade requerida de acordo com as normas determinadas, sendo que as causas da não-conformidade devem ser identificadas e eliminadas [3].

Para além das normas internacionais, que estão definidas no documento anteriormente referido, os laboratórios da farmácia da AOUC encontram-se munidos do Manual de Sistema de Gestão para a Qualidade da *Società Italiana di Farmacia Ospedaliera* (SIFO).

Outro documento importante em termos de Controlo de Qualidade, e pelo qual a AOUC se rege, é o Manual de Boas Práticas de Fabrico da Comissão Europeia. Neste pode ser encontrado um tópico acerca da importância de infraestruturas adequadas, pessoal treinado e procedimentos aprovados para analisar corretamente a qualidade dos produtos finais produzidos para uso humano no Hospital. É definido também neste documento que todos os procedimentos realizados durante a produção devem ser registados no momento da sua execução, para que

possam ser verificados no controlo de qualidade. É ainda referido de forma assertiva a proibição de fornecer qualquer lote do produto sem que uma pessoa qualificada o tenha certificado. Por último, considera-se importante que exista sempre uma amostra tanto de matéria-prima como de produto final que fique armazenada, de forma a poder ser analisada posteriormente em caso de necessidade.

Tal como em Portugal, em Itália também existe uma Farmacopeia Nacional - *Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana*. Este documento é relevante em termos de controlo de qualidade na medida em que nele estão inseridas as monografias dos diferentes compostos, definindo para cada um deles quais os requisitos a cumprir em termos de qualidade, de acordo com o que foi regulado pela entidade responsável, que no caso italiano é o *Istituto Superiore di Sanità* [4].

Após a manipulação deve ser dada atenção não só o produto final, mas também os resíduos que advêm do fabrico. Na AOUC, o correto encaminhamento dos resíduos é sinal de qualidade. De acordo com a legislação em vigor para este caso, *Decreto del Presidente della Repubblica 15 luglio 2003, n. 254*, o tratamento dos resíduos tem como finalidade diminuir o perigo destes por incentivar à sua reutilização/reciclagem ou otimizar a sua recolha e eliminação. Os fármacos que se encontrem com o prazo de validade caducado, ou que por qualquer razão estejam inutilizados, são inseridos num sistema de gestão de resíduos especial [5].

## 5.2. Preparação de Nutrição Parentérica

A Nutrição Parentérica utiliza-se nos hospitais com o intuito de manter os níveis de aporte energético dos doentes dentro dos parâmetros recomendados. Esta é feita através da administração venosa, central ou periférica, de uma mistura de nutrientes, cautelosamente estudada de acordo com as necessidades diárias. Esta via é uma alternativa a ponderar quando as outras não estão a ser bem-sucedidas ou se revelem pouco seguras [6].

### 5.2.1. Localização e Descrição do Espaço Físico do Laboratório

O laboratório para preparação de Nutrição Parentérica da AOUC localiza-se nas instalações da Farmácia Hospitalar, numa área restrita e bem delimitada, com separação física das restantes. Dentro desta área podemos encontrar 3 ambientes de trabalho distintos: armazém, gabinete do farmacêutico e sala da câmara de fluxo laminar, com respetiva antecâmara.

Neste local existem diversos armários nos quais as matérias-primas e dispositivos necessários à preparação são armazenados, subdivididos por tipologia e mantidos nas suas caixas originais. Para além dos armários, encontra-se neste espaço um frigorífico para conservar produtos que necessitem de condições particulares, como por exemplo insulina e vitaminas.

O gabinete do farmacêutico está separado do armazém por uma parede de vidro. Aqui são desenvolvidas as atividades de controlo da receita, impressão das fichas de preparação e das etiquetas, e verificação do material necessário à preparação.

A sala onde se formulam as separações está separada do restante ambiente por uma antecâmara. No interior desta sala está uma câmara de fluxo laminar horizontal equipada com filtro com alta eficiência na separação de partículas (*High-Efficiency Particulate Arrestance - HEPA*). Dentro desta encontramos o aparelho utilizado normalmente para o enchimento das bolsas: o *Siframix*.

### 5.2.2. Organização Semanal

A preparação da nutrição parentérica é dividida pelos dias da semana, uma vez que este setor da farmácia não exerce trabalho ao fim de semana. Para garantir que a nutrição necessária para suprir as necessidades dos doentes está pronta atempadamente, este laboratório da AOUC trabalha de segunda a sexta-feira, elaborando o seu trabalho do seguinte modo:

Segunda-feira: são feitas todas as preparações para o próprio dia;

Terça-feira: são feitas as preparações para o próprio dia e para Quarta-feira;

Quinta-feira: são feitas as preparações para o próprio dia e para Sexta-feira;

Sexta-feira: são feitas as preparações para o fim de semana, Sábado e Domingo.

As preparações de sexta-feira incluem a elaboração de “Sacos START”. Este tipo de preparações destina-se a neonatos e podem ser conservadas no frigorífico durante 7 dias. São preparadas na sexta-feira para a eventualidade de um nascimento durante o fim de semana.

### 5.2.3. Prescrições Médicas e sua Validação

As preparações são feitas de acordo com as prescrições enviadas pelos médicos. Os dois módulos de prescrições existentes - para adultos e para neonatos - chegam ao gabinete do farmacêutico por fax. A nutrição parenteral para os adultos é normalmente constante, pelo que o médico deve indicar qual a data de início e assinalar a opção “até que exista uma ordem em contrário”, para que o farmacêutico saiba que deve preparar sacos iguais diariamente. A nutrição parenteral para neonatos está sujeita a maiores alterações, pelo que chegam receitas de formulações todos os dias. Para além das receitas personalizadas enviadas por fax ao farmacêutico responsável, encontra-se também disponível uma “Nutrição Parenteral *Standard*” mediante encomenda à indústria. Estas encomendas são, no entanto, limitadas ao pedido específico dos médicos.

Para o desenvolvimento das atividades de preparação de nutrição parenteral, este serviço da Farmácia Hospitalar encontra-se munido do sistema informático ABAMIX, que está interligado com o equipamento físico *Siframix*, utilizado para o enchimento dos sacos.

O farmacêutico é responsável por analisar a prescrição do médico, transcrever os dados nela constantes para o programa informático ABAMIX, imprimir tanto as fichas de preparação como as etiquetas que serão coladas nas bolsas e confirmar que os materiais necessários à preparação das bolsas são adequadamente escolhidos de entre o stock existente no armazém.

É importante referir que o farmacêutico deve validar a prescrição do médico controlando os campos relativos aos nutrientes, eletrólitos, calorías e volume.

Relativamente à impressão das fichas de preparação, devem imprimir-se duas, uma para ficar armazenada no processo de nutrição parenteral do doente, guardado no gabinete do farmacêutico, e outra para acompanhar a preparação da nutrição e o próprio saco preparado até ao momento da administração. Ambas as fichas de preparação devem ser assinadas pelo farmacêutico. A etiqueta, impressa com base na ficha de preparação, deverá ser colocada no saco de nutrição parenteral. Esta contém os dados do doente, a osmolaridade da solução (que determinará se esta deve ser administrada centralmente - no caso de osmolaridade superior a 850 mOsm/L - ou periféricamente - no caso de osmolaridade inferior a 850 mOsm/L), a velocidade de infusão e a composição qualitativa e quantitativa do saco.

#### 5.2.4. Constituição da Nutrição Parenteral

A nutrição parenteral é constituída por macronutrientes (lípidos, glúcidos e aminoácidos) e micronutrientes (eletrólitos, oligoelementos e vitaminas hidro- e lipossolúveis). As vitaminas e os oligoelementos são usados alternadamente: nos primeiros três dias são utilizadas vitaminas, durante os três dias seguintes serão utilizados oligoelementos.

Para estabelecer as fórmulas de nutrição parentérica para adultos é possível usar as linhas orientadoras da *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) [6]:

Glúcidos: 2g/kg de peso corporal/dia

Lípidos: 0.7g/kg de peso corporal a 1.5g/kg de peso corporal a cada 12h ou 24h

Aminoácidos: 1.3 - 1.5g/kg de peso corporal/dia

Em relação aos micronutrientes, todas as preparações devem conter uma dose diária destes.

Relativamente às necessidades de aporte energético em crianças, estas são demasiado variáveis de acordo com a sua idade e com o componente em questão. Assim, e de acordo com as linhas orientadoras da ESPEN, a quantidade de aminoácidos necessária será aquela que corresponde

à obtenção de um balanço de azoto positivo [7], uma vez que esta traduz um aumento nas proteínas totais corporais, necessário ao crescimento. O aporte parenteral de lípidos deverá ser, no máximo, de 3-4 g/kg de peso corporal/dia em bebés e de 2-3 g/kg de peso corporal/dia em crianças [8]. Apesar de poder haver casos excepcionais, a quantidade de glucose máxima a ser administrada a crianças não deve exceder os 18 g/kg de peso corporal/dia [9].

Na preparação deste tipo de nutrição é necessário ter-se em atenção as incompatibilidades que podem resultar da mistura de certos componentes. A precipitação do hidrogenofosfato de cálcio e a inativação de vitaminas são os dois casos mais comuns. No primeiro caso, concentrações iónicas de  $\text{Ca}^{2+}$  e de  $\text{HPO}_4^{2-}$  elevadas, juntamente com condições de pH e de conservação favoráveis, podem afetar a solubilidade do  $\text{CaHPO}_4$ , precipitando-o. Esta incompatibilidade é hoje superada com recurso a sais de cálcio orgânicos (gluconatos e glicerofosfatos) que não se dissociam quando em solução. A inativação de vitaminas, o segundo caso frequente de incompatibilidade dos componentes da mistura, pode ser resultado de oxidações, fotólises ou ainda adsorções das moléculas ao saco onde a preparação é formulada [10].

#### 5.2.5. Preparação da Nutrição Parenteral e Controlo de Esterilidade

Na AOUC existem dois técnicos de laboratório responsáveis pela preparação de nutrição parenteral, através do enchimento dos sacos de acordo com a requisição do médico. Esta tarefa carece, porém, de validação, por parte do farmacêutico, tanto das fichas de preparação como dos materiais e produtos escolhidos para proceder à formulação.

Deve ser feita uma verificação do correto funcionamento tanto da câmara de fluxo laminar como do quadro elétrico (que permite a diferença de pressão adequada) e da limpeza da área de trabalho da câmara (onde está instalado o aparelho de enchimento automático dos sacos, o *Siframix*), antes de iniciar o trabalho de preparação da nutrição parenteral. Um dos técnicos deve ainda desinfetar toda a superfície da câmara de fluxo laminar com uma solução de clorexidina a 1%.

A passagem do material do exterior para o interior da sala da câmara de fluxo laminar faz-se através de um “passa-material”, que consiste num armário embutido numa das janelas dessa mesma sala, que possui uma porta para o exterior e outra para o interior. É impossível que ambas as portas estejam abertas ao mesmo tempo. Um dos técnicos permanece do lado de fora e desinfeta todos os sacos de produtos e materiais que devam entrar na sala da câmara, com uma solução de clorexidina a 1%. O outro técnico entra na sala da câmara de fluxo laminar, seguindo o procedimento aprovado para tal: entra primeiramente na antecâmara, onde deve lavar as mãos e vestir uma bata descartável, colocar uma touca e uma proteção para sapatos descartável. Entra de seguida na sala da câmara de fluxo laminar, dentro da qual coloca um par de luvas esterilizadas. Este segundo técnico deve receber os materiais e produtos que foram passados para dentro da sala através do “passa-material”.

De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde, as soluções concentradas de Aspartato de Potássio e de Cloreto de Potássio estão armazenadas num armário a elas dedicado, fechado à chave, dado o potencial que têm para provocar danos quando são mal utilizadas [2].

A preparação propriamente dita é feita recorrendo ao auxílio do equipamento *Siframix*, que se encontra articulado com o *software* utilizado para gestão das prescrições dos diversos doentes, o ABAMIX. De uma forma geral, o técnico começa por calibrar a máquina e dispor os sacos que contêm as soluções de partida no local adequado. Seguidamente, deve colocar o saco vazio no local a ele destinado, para que este possa começar a ser enchido com os diferentes volumes dos constituintes que dele farão parte. O técnico seleciona a formulação que pretende preparar, de entre a lista existente no sistema, verificando a correspondência com a etiqueta e o nome do doente. A partir deste momento o enchimento é automático, sob supervisão do técnico, que deve controlar o processo e substituir os sacos dos constituintes para enchimento quando necessário. O ar é removido do saco através de um processo automático.

No final do enchimento e após o fecho dos sacos estes são pesados individualmente, confrontando o seu peso com o que vem definido na ficha de preparação, sendo aplicada uma margem de tolerância de 5%. É controlada a data da preparação, o correto posicionamento da etiqueta e faz-se a análise visual do produto final.

Os sacos de nutrição parentérica preparados são colocados no passa-material, para serem posteriormente fechados hermeticamente num invólucro transparente, onde também se insere a ficha de preparação.

Todas as preparações são colocadas num carrinho especial, que possui um frigorífico para conservação de formulações termolábeis. Todos os dias a equipa técnica responsável pelo transporte interno recolhe os sacos de nutrição parenteral que aqui se encontram, entregando-os aos serviços aos quais se destinam.

O controlo de esterilidade das preparações é feito todas as terças-feiras de manhã, em amostras retiradas de dois sacos feitos adicionalmente, sendo estas posteriormente enviadas para o laboratório de Microbiologia e Virologia da AOUC.

### **5.3. Reconstituição de Fármacos Citotóxicos e Monoclonais**

Os fármacos citotóxicos são de ampla utilização no hospital para o tratamento de doenças oncológicas. A utilização de anticorpos monoclonais no tratamento desta patologia justifica-se pela existência de antígenos na superfície em determinadas células cancerígenas [11].

#### **5.3.1. Localização e Descrição do Espaço Físico da UFA**

A UFA da Farmácia Hospitalar da AOUC encontra-se devidamente isolada das restantes unidades, separada por duas portas: a primeira porta encontra-se normalmente aberta,

fechando automaticamente em caso de incêndio. A segunda porta encontra-se sempre fechada, sendo impossível abrir do exterior. No interior é possível encontrar três espaços devidamente separados: numa primeira zona, mais perto da porta, encontram-se os cacifos e balneários com casa de banho, a sala comum das enfermeiras e a zona de acondicionamento das preparações. A segunda zona existente encontra-se separada das restantes por portas de abertura automática, e é aqui que se localiza a sala de trabalho dos farmacêuticos. A terceira zona é a zona de preparação das bolsas para quimioterapia. Dentro desta zona podemos distinguir ainda três espaços: quatro salas de pressão negativa equipadas com câmaras de fluxo laminar vertical precedidas por duas antecâmaras (cada uma dá acesso a duas salas), uma zona de preparação do material e produtos que irão ser necessários para a reconstituição dos fármacos citotóxicos e monoclonais e ainda uma sala que funciona como armazém de fármacos concentrados e outros materiais e produtos necessários.

### 5.3.2. Recursos Humanos e Organização Semanal

Neste serviço da farmácia hospitalar trabalham 3 farmacêuticos e 8 enfermeiros. Os farmacêuticos são responsáveis por validar as prescrições médicas, imprimir as fichas de preparação e as etiquetas, distribuir o trabalho pelos horários respetivos e validar a escolha de material e produtos antes de estes entrarem na sala de preparação. Os enfermeiros são responsáveis por recolher o material e produtos necessários à reconstituição dos fármacos, pela reconstituição propriamente dita e pelo acondicionamento das bolsas preparadas.

Dentro desta unidade o trabalho é organizado semanalmente. A existência de um “*drug day*” é uma medida útil, que tem como finalidade diminuir os custos associados à sobra de pequenos volumes de fármacos dispendiosos. Por acordo com os médicos, estes reservam a prescrição de tratamentos que requeiram estes fármacos para o dia estipulado. Na zona de preparação das bolsas para quimioterapia, onde apenas trabalham enfermeiros, a liderança da equipa é rotativa, sendo atribuída semanalmente a um enfermeiro diferente.

### 5.3.3. Organização Diária do Serviço

A UFA inicia o seu trabalho diariamente às 7h30. O trabalho diário é organizado por horas, tanto em termos de validação por parte dos farmacêuticos, como em termos de preparação por parte dos enfermeiros. As prescrições médicas podem ser validadas até uma hora antes da hora prevista de saída da UFA, devendo esta ser atempada, por forma a que o tratamento possa ser feito de acordo com o horário estipulado.

A equipa de distribuição interna do hospital desloca-se à UFA para receber as preparações, que deve entregar diretamente aos serviços requerentes, às 10h30m, 11h30m, 12h30m, 13h30m, 14h30m e 16h. As terapias que devam ser administradas antes das 10h30m (a primeira hora de saída de quimioterápicos da UFA) são aprovadas pelos farmacêuticos no dia anterior e

preparadas na tarde anterior ou na manhã do próprio dia, dependendo da estabilidade do fármaco em questão.

#### 5.3.4. Prescrições Médicas e sua Validação

Os farmacêuticos validam as prescrições e imprimem três documentos relativos a cada uma: a etiqueta para colar no saco da quimioterapia, a ficha de preparação para o pessoal técnico e a folha que deve acompanhar a preparação até à sua administração.

As informações presentes na etiqueta são as seguintes: identificação do serviço de onde partem (UFA), número da preparação, nome do doente, data de nascimento do doente, unidade para onde vai, nome e concentração do fármaco que a bolsa contém, quantidade (em mg) e volume (em mL) de fármaco concentrado que foi adicionado à bolsa (ex.: paclitaxel 6mg/mL; 131,2mg (21,9mL)), solvente (glucose ou soro fisiológico), volume do saco, duração da infusão, data e hora da preparação, data de administração e informação sobre a estabilidade (no caso de ser fotossensível é aqui que vem referido).

As informações presentes na ficha de preparação para o pessoal técnico, que após a preparação são armazenadas na UFA, são as seguintes: data da preparação, princípio ativo, nota de preparação (contém informações acerca do protocolo), dados do doente e da sua terapia, dose, volume, solvente, forma farmacêutica, assinatura do farmacêutico e de quem prepara.

A folha que deve acompanhar a preparação até à sua administração contém o nome do doente e a sua data de nascimento, o nome do médico, o diagnóstico e o esquema terapêutico, o nome do fármaco, a dose e o volume correspondente, o solvente utilizado, a via de administração, a duração da infusão e a assinatura do farmacêutico que validou.

#### 5.3.5. Reconstituição de Citotóxicos ou Monoclonais

A preparação das bolsas que contêm fármacos citotóxicos ou monoclonais é feita “*just-in-time*”, isto é, o mais perto da hora de administração possível, por dois motivos: para minimizar o desperdício e para evitar erros de administração precoce.

##### Aspetos de Segurança

É muito importante ter em consideração as normas de segurança existentes relativas ao manuseamento deste tipo de fármacos. De acordo com um artigo de revisão do Departamento de Saúde Ocupacional e Ambiental da Universidade Nova de Lisboa, o aumento de variados indicadores biológicos de genotoxicidade, tais como “aberrações cromossómicas, troca de cromátides irmãs, micronúcleos, lesão do ADN e mutações” é referenciado em várias publicações, sendo um importante efeito nocivo sobre a saúde de profissionais expostos a este tipo de fármacos. Este artigo refere também que a via cutânea, através da manipulação direta e do contacto com superfícies contaminadas, é a principal forma de exposição a estes

compostos [12]. Como tal, é necessário que o serviço de preparação de citotóxicos da farmácia hospitalar tenha regras de segurança bastante rígidas.

Na AOUC as regras de segurança são idênticas às que se encontram no Manual da Farmácia Hospitalar do Ministério da Saúde português. Assim, podemos começar por referir que a preparação deste tipo de medicação apenas é feita por pessoal devidamente qualificado. Antes de entrarem para a sala limpa, os enfermeiros lavam as mãos na antecâmara e colocam a touca e a máscara, vestem a bata esterilizada e trocam de sapatos. Entram na sala limpa e colocam então as luvas esterilizadas. As portas da sala limpa e da antecâmara não podem estar abertas simultaneamente.

Por questões de segurança, é proibida a preparação deste tipo de medicação a grávidas ou mulheres que se encontrem a amamentar, bem como a pessoas que já tenham sido sujeitas a quimioterapia, ou que apresentem alergias a fármacos.

Fumar, comer, beber, mascar pastilhas, guardar alimentos e usar adornos, relógios ou cosméticos na área limpa é proibido.

Dentro da sala limpa existe um carrinho metálico com duas prateleiras, que contém na de baixo uma caixa plástica onde podemos encontrar um pequeno *stock* de material que é necessário a todas as preparações: agulhas, seringas, uma tesoura e compressas. O resto do material e compostos necessários são passados para a sala limpa através de um passa-material semelhante ao que existe na preparação de nutrição parenteral. As preparações terminadas saem da sala limpa da mesma forma, após os sacos serem limpos com uma solução de clorexidina a 1%.

Após a utilização dos citotóxicos e monoclonais concentrados, os frascos que os continham são descartados, juntamente com o restante material utilizado nas preparações, para serem incinerados. Os restos de fármaco não utilizados são datados e armazenados dentro da sala de preparação, para serem utilizados na próxima preparação em que forem necessários [13].

Todos os sacos são desinfetados por limpeza com uma compressa embebida em solução de clorexidina a 1%, antes de saírem da câmara de fluxo laminar.

Após o término do trabalho e a passagem de todas as preparações terminadas para a sala exterior à sala limpa, o enfermeiro descarta as luvas no interior da sala limpa, saindo de seguida para a antecâmara, onde descarta o restante material, troca de sapatos e lava as mãos.

As fichas de preparação são assinadas pelo enfermeiro.

No caso de acontecer um derrame ou extravasão, existem kits que contêm um fato de proteção que deve ser vestido pela pessoa após esta tomar um banho num chuveiro existente numa das

antecâmaras. A unidade deve ser evacuada e a pessoa em questão deve ser acompanhada por uma equipa especial destacada para estes casos.

#### Validação do Material e Fármacos

Após a receção das folhas de preparação, os enfermeiros dispõem numa bancada metálica todos os materiais e fármacos necessários. Os sacos de solvente onde os fármacos concentrados serão inseridos são identificados de acordo com a preparação que irão conter. No caso de a preparação ser destinada ao ambulatório, o dispositivo que permitirá a sua correta administração é uma bomba de elastómero. Esta serve para os doentes levarem para casa, podendo a infusão durar 24h ou 48h.

Um farmacêutico confere todo o material, fármacos e as prescrições, assinando a ficha de preparação, que fica assim validada.

#### Reconstituição e Diluição de Fármacos

Para garantir o bom funcionamento das câmaras de fluxo laminar vertical estas devem ser ligadas 30 minutos antes do início do trabalho, sendo apenas desligadas passados 15 a 20 minutos do final do trabalho. O interior da câmara deve ser desinfetado com uma solução de álcool a 70% antes e após a manipulação, que deve ser feita com técnica asséptica. A revisão periódica da câmara deve ser feita por uma empresa certificada.

Na preparação manual de citotóxicos e monoclonais o enfermeiro começa por colocar dentro da câmara de fluxo laminar os materiais de que irá necessitar. O volume de fármaco é aspirado do frasco e inserido no saco e, quando a diluição está terminada, este é passado para o lado esquerdo da bancada de trabalho interior da câmara, com a etiqueta virada para baixo, sinal de que está terminado. Vai-se procedendo de modo similar até que todos os sacos daquele composto estejam preparados, retirando-os de seguida para o carrinho metálico de apoio, após serem desinfetados com uma solução de clorexidina a 1%.

Para além da preparação manual, pode ser feita uma preparação automática de citotóxicos, com o auxílio do equipamento *Diane*. Neste, o operador deve colocar os sacos de solvente e os frascos de fármaco, seleccionar o volume de fármaco a inserir no saco e controlar o processo visualmente. Após a diluição do fármaco estar terminada, o enfermeiro procede de igual modo ao da preparação manual. O equipamento *Diane* articula-se com uma impressora, que gera uma etiqueta do trabalho que realiza, descrevendo tanto o fármaco como volume colocados no saco. Essa etiqueta é colada na ficha de preparação, que será posteriormente assinada pelo enfermeiro responsável pela diluição, para controlo do processo. As bombas de elastómero para tratamento de ambulatório são enchidas automaticamente com recurso a este equipamento.

No final da preparação dos sacos para quimioterapia, estes são colocados no passa-material, com a etiqueta voltada para baixo.

#### Acondicionamento e Entrega das Preparações

Um enfermeiro é responsável pelo acondicionamento e entrega dos sacos à equipa de distribuição interna do hospital. Importa salientar que existe um registo tanto da hora da recolha como dos nomes dos funcionários intervenientes (enfermeiro e técnico de recolha).

#### **5.4. Laboratório de Farmácia Galénica: Preparações Estéreis e Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis**

O Laboratório de Farmácia Galénica tem como objetivo principal a preparação de manipulados, que são formas farmacêuticas individualizadas feitas com o intuito de colmatar as necessidades clínicas de alguns doentes em específico. A imprescindibilidade deste serviço deve-se à inexistência no comércio farmacêutico de todas as dosagens ou formas farmacêuticas que possam ser terapêuticamente utilizadas.

O Laboratório de Farmácia Galénica de qualquer Farmácia Hospitalar deve operar preenchendo requisitos de qualidade, segurança e eficácia, preocupando-se ainda em responder atempadamente aos pedidos dos diversos serviços clínicos.

Na AOUC, o Laboratório de Farmácia Galénica encarrega-se das preparações estéreis e não estéreis, sendo que nas primeiras se integra também a preparação de Nutrição Parenteral Total, trabalhando estes dois setores numa base de articulação semanal de pessoal.

##### **5.4.1. Matérias-primas**

As matérias-primas chegam diretamente do ESTAR a este serviço da farmácia hospitalar. O farmacêutico é responsável por controlar a identidade dos produtos que está a receber, bem como o certificado do fornecedor, onde constam informações tais como o certificado de análise, a data limite de utilização e condições de conservação/manipulação. O armazenamento destes produtos é feito pelos operadores técnicos do armazém do laboratório, que etiquetam os produtos com a sua data de chegada ao hospital, assinando a etiqueta. Na AOUC, as matérias-primas necessárias em utilização encontram-se no laboratório, sendo que o restante *stock* está no armazém de Nutrição Parenteral, referido no ponto 5.2 deste Relatório.

As matérias-primas são acompanhadas de documentação que fica armazenada na farmácia, à responsabilidade do farmacêutico, onde constam informações tais como o nome químico ou denominação comum do produto, qual a quantidade adquirida, a data de chegada ao hospital, o número do lote, o nome do produtor e do eventual distribuidor e ainda o certificado de análise que acompanha o produto no momento da sua chegada.

##### **5.4.2. Prescrições Médicas e sua Validação**

A preparação de manipulados no hospital necessita sempre de uma requisição médica. As requisições que chegam a este serviço da farmácia hospitalar podem ser de três tipos: requisições de preparações inscritas no Prontuário Galénico Hospitalar da AOUC (que é uma

compilação de preparados galénicos magistrais e oficinais de uso consolidado na AOUC); requisições de medicamentos aprovados pela Comissão Terapêutica do hospital e requisições de preparados magistrais (baseados em receitas médicas individualizadas e destinados a um doente em particular [14]) ou oficinais (preparado segundo indicações compendiais [14]) não inscritos no Prontuário Galénico Hospitalar. Qualquer requisição que contenha um preparado que não esteja inserido no Prontuário Galénico Hospitalar está sujeita à validação do farmacêutico.

As receitas médicas que chegam a este serviço devem conter as seguintes informações: identificação do serviço clínico que requisita, nome e apelido do doente a que se destina a preparação, descrição da preparação ou denominação comum, posologia diária e quantidade requerida.

#### 5.4.3. Preparação de Formas Farmacêuticas Estéreis e Não Estéreis

Após controlo da limpeza do local, bem como do bom funcionamento de todo o equipamento que será necessário à preparação, o farmacêutico planifica o trabalho a realizar, de acordo com as normas internas de preparação de manipulados. Estas normas internas classificam-se em dois grandes grupos: preparações extemporâneas estéreis e preparação de formas farmacêuticas não estéreis. Ambos os processos se regulam pelos requisitos da Farmacopeia Europeia: no primeiro caso é necessário ter em consideração os requisitos de esterilidade e, no segundo caso, os limites microbiológicos aceitáveis constantes na monografia 5.1.4. Estes limites são variáveis para as diferentes preparações e para as diferentes vias de administração, baseando-se os critérios de aceitação na contagem total de microrganismos aeróbios e na contagem total combinada de leveduras e fungos.

As operações que são desenvolvidas na manipulação deste tipo de compostos são acompanhadas do preenchimento de uma ficha de preparação, cujo controlo do registo deve ser efetuado pelo farmacêutico. Esta ficha de preparação deve conter informações tais como a denominação do medicamento manipulado, o nome do doente e do médico prescritor, o número do lote que se atribui ao preparado bem como qual a sua composição, uma descrição do protocolo seguido para a preparação e do acondicionamento escolhido, quais os resultados dos controlos efetuados sobre o produto final, a data e a rubrica tanto do operador técnico que efetuou a preparação, como do farmacêutico que a validou [15]. É também este último que deve efetuar os cálculos numéricos que forem necessários, validando as operações de pesagem e medição de volume de matérias-primas levadas a cabo pelos operadores técnicos que, após terminarem a execução do preparado, devem acondicioná-lo devidamente, colocando na parte de fora de cada recipiente uma etiqueta com os dados previstos pelas Normas de Bom Fabrico e pela legislação italiana em vigor [16]. Deste modo, o rótulo deverá conter o nome da farmácia, o nome do serviço que fez a requisição no caso de se tratar de um preparado magistral, o número progressivo da preparação, o nome do médico e do doente, a composição qualitativa e

quantitativa, as datas de preparação e de validade. Para além destas informações, pode colocar-se no rótulo informação adicional acerca da conservação, uso correto ou precauções a ter com o manipulado em questão. No caso de serem utilizados estupefacientes na preparação, uma advertência especial deve ser colocada no rótulo.

Para garantir a esterilidade das soluções preparadas pelo Laboratório de Galénica da AOUC, existe um laboratório que segue condições equivalentes às protocoladas no Manual da Farmácia Hospitalar do INFARMED. Assim, todas as preparações extemporâneas estéreis são preparadas numa sala limpa, equipada com duas câmaras de fluxo laminar. A sala limpa é precedida por uma antecâmara na qual o operador lava as mãos, coloca a touca, a máscara, um protetor de sapatos e uma bata esterilizada, sendo todos estes equipamentos descartáveis. Seguidamente localiza-se uma adufa, entre a sala limpa e a antecâmara, separada desta por duas portas. Depois de entrar na sala limpa o operador coloca as luvas esterilizadas.

As preparações extemporâneas estéreis são levadas a cabo por técnicos com formação específica, sendo todas validadas pelo farmacêutico responsável por este serviço da Farmácia Hospitalar.

Para verificação da manutenção da câmara de fluxo laminar na classe prevista deve ser feito um controlo programado com regularidade, que analisará também a presença de partículas no ambiente. Uma amostra das preparações estéreis efetuadas no laboratório de galénica é também periodicamente sujeita a um controlo microbiológico final, devendo os requisitos de fabricação de medicamentos estéreis constantes nas normas de bom fabrico serem satisfeitos. Estes apresentam diferentes valores limite de cfu/m<sup>3</sup> dependendo da classe na qual a operação em questão se insere, sendo A a classe mais elevada e que deve, portanto, apresentar o menor número de cfu/m<sup>3</sup> e D a classe mais baixa, que tem um maior limite de cfu/m<sup>3</sup> permitido. As amostras devem ser representativas de todo o lote, sendo recolhidas na fase que potencialmente está mais sujeita a contaminações. Assim, no caso de fabrico sob condições assépticas as amostras são recolhidas no início e no final do processo, e no caso de esterilização térmica subsequente à produção, as amostras são retiradas da parte do produto que hipoteticamente esteve sujeita a menos calor [17].

Findo o trabalho na câmara de fluxo laminar, o operador técnico deve deixá-la convenientemente limpa. A câmara de fluxo laminar deve permanecer ligada durante pelo menos 20 minutos após a conclusão do trabalho.

#### Controlo de qualidade

Independentemente de se tratar da produção de formas farmacêuticas estéreis ou não estéreis, o produto final de qualquer requisição é sujeito a um controlo de qualidade. Neste controlo é avaliada a correção do processo e do acondicionamento primário escolhido, é feita uma análise ao aspeto do produto, controla-se a quantidade produzida e os dados constantes no rótulo. O

controlo de qualidade tem em consideração as especificações requeridas na respetiva monografia da Farmacopeia Europeia 8.0, sendo este feito por uma pessoa diferente daquela que preparou a formulação, sempre sob a responsabilidade do farmacêutico.

Requisitos mais específicos são utilizados nos casos de formas farmacêuticas de dose única, soluções e suspensões ou emulsões. No primeiro caso realizam-se ensaios de uniformidade de massa, no segundo caso controla-se o aspeto, a existência de partículas visíveis e o pH e no terceiro caso analisa-se o aspeto e a redispersibilidade das fases.

Para além deste tipo de controlo, no caso de produto estéreis devem ainda ser feitos ensaios de esterilidade e de endotoxinas bacterianas em todos os lotes produzidos. Na AOUC estes tipos de amostras são analisadas pelos operadores do Laboratório de Microbiologia e Virulogia.

As amostras de cada lote de preparações não estéreis são analisadas pelo Laboratório de Biotxicologia todas as sextas-feiras.

Se todos os controlos quali-quantitativos estiverem dentro da conformidade, o manipulado é aprovado, podendo então ser distribuído. Caso contrário, a não-conformidade deve ser registada e atenciosamente estudada pelo farmacêutico, devendo este tomar ações corretivas dos processos que levaram a essa situação.

## **6. Farmacovigilância - Medicamentos e Dispositivos Médicos**

A Farmacovigilância consiste num processo de deteção, avaliação e prevenção de reações adversas a medicamentos [18].

De acordo com a definição da OMS, uma reação adversa a um medicamento é “uma resposta nociva e não intencional que ocorre a doses normalmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de uma doença ou para restauração, correção ou modificação de uma função fisiológica” [19].

Este processo, que é levado a cabo não só durante os ensaios clínicos, mas também após a introdução do produto no mercado, tem como finalidade aumentar a segurança da toma de medicamentos e do uso de dispositivos médicos [18].

### **6.1. Sistema de Farmacovigilância**

Tal como em Portugal, também em Itália existe um sistema de Farmacovigilância responsável por promover e organizar todas as informações que existam acerca de reações adversas a medicamentos.

O sistema de Farmacovigilância da Toscana [20, 21] pertence ao Ministério da Saúde italiano e está organizado segundo uma estrutura de três níveis:

Nível 1: este é o nível ao qual pertence o Hospital, sendo, portanto constituído pelos serviços de farmacovigilância hospitalares. Em cada hospital existe um responsável de farmacovigilância, sendo que na AOUC há um farmacêutico destacado para tal. Este farmacêutico deve garantir que o serviço de farmacovigilância do hospital colabora com os outros componentes do sistema regional de farmacovigilância.

Nível 2: o segundo nível da estrutura é chamado “Centro de Área Vasta” e compreende três áreas - no caso da AOUC compreende Florença, Pisa e Siena. Deste núcleo fazem parte farmacêuticos hospitalares, médicos clínicos e médicos de medicina geral. Estes encarregam-se de monitorizar as notificações de reações adversas, elaborar artigos com os dados recolhidos, realizar documentos de informação de retorno das notificações para os sinalizadores e promover cursos de formação para profissionais de saúde com o intuito de estimular a notificação espontânea.

Nível 3: este nível é representado pelo Centro Regional de Farmacovigilância, do qual fazem parte os diversos Centros de Área Vasta da Região. Este Centro Regional é o coordenador do território regional para a farmacovigilância.

De entre as funções desempenhadas pelo sistema de farmacovigilância, pode-se destacar a recolha e análise de informações que se revelem úteis para a atividade de vigilância de medicamentos e prevenção de incidentes com dispositivos médicos, bem como a promoção da notificação espontânea.

Por fim, resta referir que os três níveis estruturais do sistema de Farmacovigilância da Toscana se encontram interligados informaticamente através da Rede Nacional de Farmacovigilância, gerida pela AIFA, onde todos os dados de sinalização de reações adversas a medicamentos se encontram. A nível hospitalar, apenas o responsável de farmacovigilância tem acesso a esta rede, mediante o uso de uma palavra passe.

## 6.2. Notificações

### 6.2.1. Medicamentos

De acordo com a legislação em vigor, os profissionais de saúde são obrigados a notificar todas as reações adversas medicamentosas de que tenham conhecimento durante a sua atividade [21]. Estas podem ser tanto derivadas do uso de medicamentos conforme as especificações da Autorização de Introdução no Mercado, como derivadas de usos não conformes com a mesma Autorização, nomeadamente erros terapêuticos, usos *off-label*, sobredosagem, abuso, exposição profissional e uso impróprio.

As notificações são efetuadas através do preenchimento de uma ficha única de suspeita de reação adversa, exemplificada no Anexo 4, que deve ser devidamente assinada e enviada ao responsável de farmacovigilância. Após a receção desta ficha, o farmacêutico tem sete dias

para inserir os dados, após a sua verificação, na Rede Nacional de Farmacovigilância. Após a inserção é gerado um código que identifica a notificação. No caso de se tratar de uma reação fatal, é ainda responsabilidade do responsável de farmacovigilância a redação de uma relação clínica e o seu posterior envio à AIFA.

A Ficha Única de Suspeita de Reação Adversa é conservada nos serviços de farmacovigilância do Hospital por um período de 3 anos.

### **6.2.2. Dispositivos Médicos**

A notificação de reações adversas que resultem de incidentes com dispositivos médicos é diferente da notificação de reações adversas medicamentosas.

O profissional de saúde (normalmente médico) redige uma compilação informativa onde descreve o evento verificado com o dispositivo médico, enviando-a para o responsável de farmacovigilância, juntamente com o dispositivo médico em questão. O responsável de farmacovigilância verifica todas as informações que constam na notificação, inserindo-as numa base de dados regional. Imprime seguidamente uma cópia da notificação inserida na base de dados, que envia por fax ao Ministério da Saúde. No caso de o incidente ter provocado algum dano no doente, é ainda responsabilidade do farmacêutico preencher de um formulário de dano do dispositivo médico. Todos os documentos são arquivados indefinidamente.

O dispositivo médico em questão é guardado nos serviços farmacêuticos do hospital onde fica à disposição da autoridade competente durante dez dias. Após este período, o fabricante do dispositivo pode ir recolhê-lo.

O farmacêutico deve ainda efetuar uma comunicação de retiro cauteloso de todos os dispositivos médicos do mesmo lote daquele onde se verificou o problema.

## **7. Participação do Farmacêutico nos Ensaios Clínicos**

De acordo com a Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, um ensaio clínico é definido como "qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia" [22].

Neste capítulo será feita uma breve abordagem a esta temática, referindo a legislação em vigor, o papel do farmacêutico neste tipo de estudos e a importância da existência de uma Comissão de Ética para estas situações.

## 7.1. Legislação

De acordo com a legislação italiana em vigor, a AIFA é a autoridade competente para a autorização de ensaios clínicos [23]. Estes só podem ser feitos mediante o cumprimento de algumas condições, que se encontram devidamente legisladas [24]:

- Os benefícios para o doente em questão e para futuros casos da doença superam os riscos e inconvenientes que possam advir do ensaio clínico;
- O sujeito ou o seu representante legal compreendem os objetivos, riscos e inconvenientes do ensaio clínico e têm conhecimento da possibilidade de abandonar o ensaio a qualquer momento;
- A integridade física e mental do sujeito, bem como a proteção dos seus dados estão salvaguardadas;
- O sujeito ou o seu representante legal deve assinar um consentimento escrito, após devida informação acerca do ensaio clínico, que deve incluir a natureza, a significância, implicações e riscos;
- Deve haver um seguro para o investigador e para o promotor, para o caso de haver danos resultantes do ensaio clínico;
- Deve existir uma pessoa sempre contactável, para a qual o sujeito ou o seu representante legal possam ligar a qualquer instante para obter informações adicionais acerca do ensaio clínico.

Para além destas condições, também a existência de uma Comissão de Ética se revela muito importante. A legislação em vigor refere que antes de se iniciar qualquer experimentação clínica, esta deve ser submetida à avaliação da Comissão Ética, responsável por emitir um parecer [24].

## 7.2. Papel do Farmacêutico nos Ensaio Clínicos

Durante o meu estágio na AOUC foi possível acompanhar um ensaio clínico relativo à utilização *off-label* de Nivolumab.

A preparação deste tipo de medicação foi feita no laboratório da UFA.

Neste ensaio, realizado em variados doentes, o farmacêutico responsabilizou-se por receber os planos do ensaio, separando-os por doente. Seguidamente foi colocada em caixas separadas para cada doente a medicação correspondente a toda a duração do ensaio, sendo esta armazenada. Quando era necessário preparar uma formulação para ser administrada a um doente que fazia parte do estudo experimental, o farmacêutico encarregava-se de ir buscar o medicamento, anotando na ficha de preparação dados tais como o lote e a validade. A validação pelo farmacêutico era feita do mesmo modo que a das restantes preparações deste serviço. Após a preparação deste medicamento, que seguia para distribuição da mesma forma que os

restantes, a embalagem era anexada à preparação, e seguia até ao serviço onde ia ser administrada ao doente.

### 7.3. Comissão de Ética

A Comissão de Ética é responsável por garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos indivíduos envolvidos em ensaios clínicos. Esta comissão pode também exercer funções consultivas relativamente a questões éticas, sempre com o objetivo de proteger e promover o valor do sujeito em questão.

Antes de ser iniciado um ensaio clínico, este deve ser submetido à apreciação da Comissão de Ética do Hospital, que é soberana na sua decisão.

De acordo com a legislação italiana em vigor, a Comissão de Ética deve possuir na sua constituição, pelo menos, os seguintes profissionais: três médicos clínicos, um médico de medicina geral territorial, um pediatra, um bioestatístico, um médico especializado em farmacologia, um farmacêutico do serviço sanitário regional, o diretor do hospital ou o seu substituto permanente, um jurista, um bioético e um especialista em dispositivos médicos. Para além destes, poderão fazer parte da Comissão de Ética outros profissionais especialistas em matérias de interesse dependendo do estudo em questão.

Durante o meu estágio na AOUC assisti a uma reunião da Comissão de Ética, onde se discutiram todos os ensaios clínicos que careciam de aprovação para serem iniciados. Os diversos profissionais davam o seu parecer quanto ao ensaio em questão e a decisão final era, normalmente, unânime.

## 8. Informação e Documentação

A área farmacêutica encontra-se em constante atualização, pelo que as formações contínuas se revelam de extrema importância para a manutenção da qualidade dos profissionais.

A AOUC é visitada frequentemente por formadores que promovem ações de formação acerca de diversos tópicos de interesse.

Enquanto estive em Itália, foram três as palestras às quais tive oportunidade de assistir: a primeira acerca do Apremilast, uma molécula aprovada pela *European Medicines Agency* - Agência Europeia do Medicamento - no ano passado, e que está a ser utilizada em casos de artrite psoriática; a segunda acerca de Farmacogenética e a terceira acerca do Isavuconazolo, um pró-fármaco indicado para casos de aspergilose invasiva.

Para além disto fiz, juntamente com os meus colegas de Erasmus, uma apresentação de dois artigos científicos aos serviços farmacêuticos do Hospital: "*Microbiological quality control of*

*non-sterile compounded medicines prepared in a Portuguese hospital centre” e “Barriers to the implementation of advanced clinical pharmacy services at portuguese hospitals”.*

## **9. Comissões Técnicas**

Tal como em Portugal, também em Itália existem comissões hospitalares. Na AOUC os farmacêuticos apenas estavam presentes em duas comissões, sendo que as outras operavam independentemente. A Comissão de Ética conta com a participação do Dr. Roberto Banfi, farmacêutico diretor da Farmácia Hospitalar da AOUC e a Comissão Terapêutica conta com a participação de uma farmacêutica do hospital.

## **10. Conclusão**

Após três meses nos serviços farmacêuticos da AOUC o meu conhecimento da Farmácia Hospitalar foi amplamente alargado, o que se deveu principalmente ao facto de os conceitos serem postos em prática diariamente.

Todos os serviços por onde passei eram coordenados e auxiliados por profissionais de categoria que davam todos os dias o seu melhor para que os doentes tivessem acesso a um tratamento de excelência e, enquanto eu lá estive, para que a minha formação fosse o mais completa possível.

A experiência Erasmus da qual tive oportunidade de fazer parte revelou-se enriquecedora a diferentes níveis, tanto de formação profissional na área da farmácia hospitalar como de formação pessoal na aquisição de novos conhecimentos tanto a nível linguístico como a nível social.

Considero que o contacto com diferentes culturas faz com que sejamos no futuro profissionais de saúde mais completos, com conhecimentos de estruturas, sistemas e organizações do serviço farmacêutico diversas que nos possibilitarão um pensamento mais aberto e criativo, uma qualidade que cada vez mais se revela útil no mundo em que vivemos.

## 11. Bibliografia

- [1] Agenzia Italiana del Farmaco. (12-07-2016). *The Italian Medicines Agency*. Disponível em: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/en/node/4111>
- [2] Ministero della Salute. (05-08-2016). *Raccomandazione sul corretto utilizzo delle soluzioni concentrate di cloruro di potassio - KCl - ed altre soluzioni concentrate contenenti potassio* Disponível em: [http://www.salute.gov.it/imgs/c\\_17\\_pubblicazioni\\_584\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_584_allegato.pdf)
- [3] Instituto Português da Qualidade, "Norma Portuguesa - Sistemas de gestão da qualidade e Requisitos (ISO 9001:2008)," 3ª ed, 2008, p. 46.
- [4] Istituto Superiore di Sanità. (2013, 03-08-2016). *Segretariato della Farmacopea Italiana*.
- [5] *Decreto del Presidente della Repubblica 15 luglio 2003, n. 254, M. dell'ambiente, 2003.*
- [6] P. Singer *et al.*, "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care," *Clinical Nutrition*, vol. 28, no. 4, pp. 387-400, 2009.
- [7] ESPEN, "Amino Acids," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, pp. 12-18, 2005.
- [8] ESPEN, "Lipids," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, pp. 19-27, 2005.
- [9] ESPEN, "Carbohydrates," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, pp. 28-32, 2005.
- [10] S. M, O. R, J. E, and J. A, "Pharmaceutical Point of View on Parenteral Nutrition," *The Scientific World Journal*, p. 9, 2013.
- [11] A. M. Scott, J. P. Allison, and J. D. Wolchok, "Monoclonal antibodies in cancer therapy," in *Cancer Immun*, vol. 12, 2012.
- [12] A. Suspiro and J. Prista, "Exposição ocupacional a citostáticos e efeitos sobre a saúde," *Revista portuguesa de saúde pública*, pp. 76-88
- [13] Ministério da Saúde, Manual da Farmácia Hospitalar, INFARMED, 2005. [Online]. Disponível em.
- [14] *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, G. J. e. C. d. INFARMED, 2006.*
- [15] *Anexo à Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, G. J. e. C. d. INFARMED, 2004.*
- [16] *Decreto Ministeriale 18 novembre 2003, M. d. Salute, 2003.*
- [17] C. Europeia, *Normas de boa fabricação*. 1999.
- [18] INFARMED. (2016, 12-07-2016). *Farmacovigilância*. Disponível em: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS\\_FREQUENTES/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/MUH\\_FARMACOVIGILANCIA - P2](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA - P2)
- [19] World Health Organization. (12-07-2016). *Glossary*. Disponível em: [http://www.who.int/medicines/areas/coordination/English\\_Glossary.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/English_Glossary.pdf)
- [20] Società Italiana di Farmacia Ospedaliera. (15-07-2016). *Sistema di Farmacovigilanza sui farmaci e sui dispositivi medici della Regione Toscana* Disponível em:

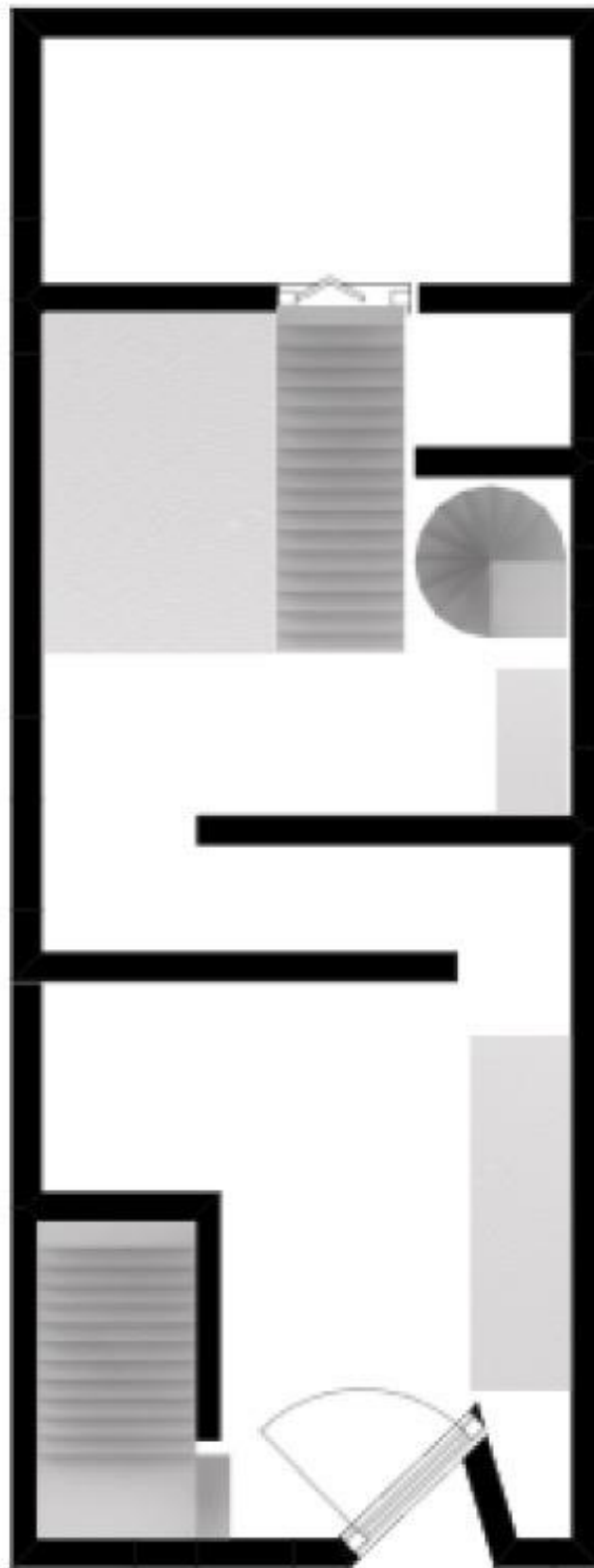
[http://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/sezioni-regionali/toscana/toscana\\_allegato\\_delibera\\_1180.pdf](http://www.sifoweb.it/images/pdf/attivita/sezioni-regionali/toscana/toscana_allegato_delibera_1180.pdf)

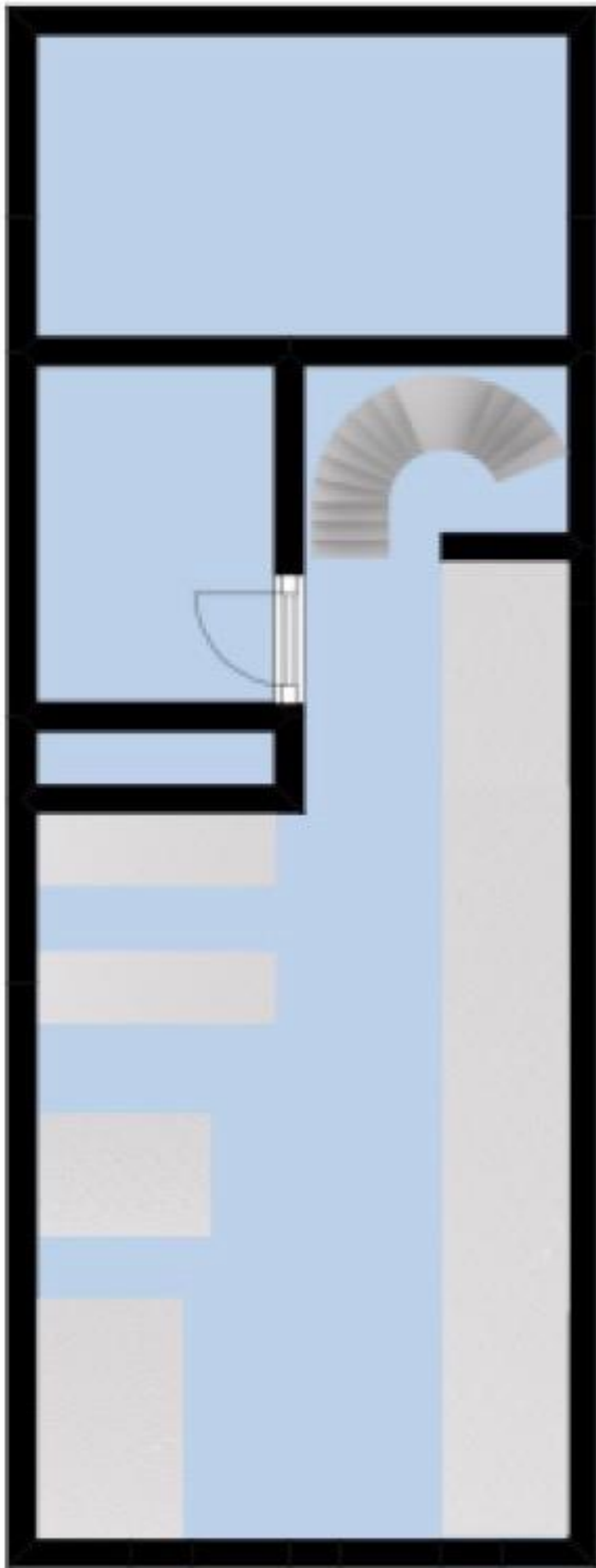
- [21] *Decreto Legislativo 18 febbraio 1997, n. 44*, P. Italiano, 1997.
- [22] *Lei n.º 21/2014, de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho*, G. J. e. C. d. INFARMED, 2015.
- [23] *Legge 8 novembre 2012, nº 189*, P. Italiano, 2012.
- [24] *Decreto Legislativo 24 giugno 2003, n. 211*, P. Italiano, 2003

# Anexos



Anexo 1 - Ilustração do Espaço da FP





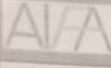
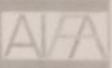








## Anexo 4 - Ficha de sinalização de Reação Adversa

 <b>SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA (ADR)</b> 						
<small>A cura dei medici e degli altri operatori sanitari. Inviare al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza (gli indirizzi dei responsabili possono essere recuperati nel sito dell'AIFA: <a href="http://www.agenziafarmaco.it/irresponsabili">www.agenziafarmaco.it/irresponsabili</a>)</small>						
1. INIZIALI PAZIENTE <small>Nome - Cognome</small>	2. DATA di NASCITA o ETÀ	3. SESSO M <input checked="" type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	4. DATA INSORGENZA REAZIONE	5. ORIGINE ETNICA	CODICE SEGNALAZIONE	
[REDACTED]	22/01/1962		19/01/2016	CRUCIATA		
1.a. PESO (kg)	1.b. ALTEZZA (cm)	1.c. DATA ULTIMA MESTRUAZIONE	1.d. GRAVIDANZA	<input type="checkbox"/> sconosciuta		1.e. ALLATTAMENTO
				<input type="checkbox"/> 1° trimestre <input type="checkbox"/> 2° trimestre <input type="checkbox"/> 3° trimestre		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO
6. DESCRIZIONE DELLA REAZIONE ED EVENTUALE DIAGNOSI ( <small>*se il segnalatore è un medico</small> )						
ACCIDE IN DEA ALLE ORE 15:36 PER DECIDIVA DI TPDC DAL CLINOSTATISMO ALL'ORTOSTA- TISMO (SEGUITO DALL'AMBULATORIO DELLA SINCOPE)						
DIAGNOSI: DECIDIVA DI SINCOPE DI ORIGINE ORTOSTATICA (MULTIPLA TP VASCOLINA)						
7. INDICARE SE LA REAZIONE OSSERVATA DERIVA DA:			8. GRAVITA' DELLA REAZIONE:			
<input type="checkbox"/> INTERAZIONE <input type="checkbox"/> ERRORE TERAPEUTICO			<input type="checkbox"/> DECESSO <input type="checkbox"/> OSPEDALIZZAZIONE O PROLUNGAMENTO			
<input type="checkbox"/> ABUSO <input type="checkbox"/> MISUSO			<input type="checkbox"/> INVALIDITA' GRAVE O PERMANENTE <input type="checkbox"/> HA MESSO IN PERICOLO DI VITA			
<input type="checkbox"/> OFF LABEL <input type="checkbox"/> OVERDOSE			<input type="checkbox"/> ANOMALIE CONGENITE/DEFICIT NEL NEONATO <input type="checkbox"/> ALTRA CONDIZIONE CLINICAMENTE RILEVANTE			
<input type="checkbox"/> ESPOSIZIONE PROFESSIONALE			<input checked="" type="checkbox"/> NON GRAVE VERDE			
9. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO RILEVANTI PER ADR (riportare risultati e date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti):			10. ESITO DATA:			
FC = 90 bpm PA in riposo = 110/80 mmHg, in orto = 90/50 mmHg			<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE COMPLETA ADR			
			<input type="checkbox"/> RISOLUZIONE CON POSTUMI			
			<input checked="" type="checkbox"/> MIGLIORAMENTO <small>DOMINIO IL 20/01 ALLE ORE 11:21</small>			
			<input type="checkbox"/> REAZIONE INVARIATA O PEGGIORATA			
			<input type="checkbox"/> DECESSO			
11. AZIONI INTRAPRESE (specificare):			<input type="checkbox"/> dovuto alla reazione avversa			
ECG + ECOCLORODOPPLER CARDIACO + EGA + STIMOL. SENO CRISTI, DEO + VISITA + EE + RX TORACE + TC CRANIO - ENCEFALO Nocel 0,9% 1000 cc w + INFUSIAX 500mg w <small>In caso di sospensione compilare i campi da 17 a 20</small>			<input type="checkbox"/> il farmaco può avere contribuito			
			<input type="checkbox"/> non dovuto al farmaco			
			<input type="checkbox"/> causa sconosciuta			
			<input type="checkbox"/> NON DISPONIBILE			
INFORMAZIONI SUI FARMACI						
12. FARMACI/OSPETTOI (indicare il nome della specialità medicinale o del generico). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici						
A) VALBARTAN	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) m. d.				
		0,1/0,1/2015 AL 19/01/2016				
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE OS	16. DURATA DELL'USO: DAL	AL 19/01/2016				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
B) OLINIC	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) 0,4 mg				
		0,1/0,1/2015 AL 19/01/2016				
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE OS	16. DURATA DELL'USO: DAL	AL 19/01/2016				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
C) ALLODIPINA	13. LOTTO	14. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare) m. d.				
		0,1/0,1/2015 AL 19/01/2016				
15. VIA DI SOMMINISTRAZIONE OS	16. DURATA DELL'USO: DAL	AL 19/01/2016				
17. IL FARMACO E' STATO SOSPESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	18. LA REAZIONE E' MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
19. IL FARMACO E' STATO RIPRESO?	<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	20. SONO RICOMPARI I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?		<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO		
* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione						
Prego, girare il foglio →						

21. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati precedentemente):

A: TP ANTIPEPTENGENIVA

B: IPB

C: TP ANTIPEPTENGENIVA

22. FARMACI/CONCOMITANTE/I (indicare il nome della specialità medicinale o del generico\*). Riportare il numero di lotto per vaccini e medicinali biologici

A) CYHEALTA  
LANOX

23. LOTTO

24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE

26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO?  SÌ  NO

28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?  SÌ  NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO?  SÌ  NO

30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?  SÌ  NO

ASA

B)

23. LOTTO

24. DOSAGGIO/FREQUENZA (specificare)

25. VIA DI SOMMINISTRAZIONE

26. DURATA DELL'USO: DAL AL

27. IL FARMACO È STATO SOSPESO?  SÌ  NO

28. LA REAZIONE È MIGLIORATA DOPO LA SOSPENSIONE?  SÌ  NO

29. IL FARMACO È STATO RIPRESO?  SÌ  NO

30. SONO RICOMParsi I SINTOMI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE?  SÌ  NO

\* Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o di richiamo, l'ora e il sito della somministrazione

31. INDICAZIONI O ALTRO MOTIVO PER CUI IL FARMACO È STATO USATO (le lettere fanno riferimento ai farmaci indicati qui sopra):

A:

B:

32. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE UFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ecc. (specificare):

IDIPROST

33. CONDIZIONI PREDISponentI e/o CONCOMITANTI (se il farmaco sospetto è un vaccino riportare l'anamnesi ed eventuali vaccini somministrati nelle 4 settimane precedenti alla somministrazione)

TIA, ARTRITE PSORIASICA, SINDROME ANSIOSO-DEPRESSIVA

34. ALTRE INFORMAZIONI

SI CONSIGLIA ZETROQUAX 500mg 1cp X 3 gg

#### INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

35. INDICARE SE LA REAZIONE È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI:  Progetto di Farmacovigilanza Attiva  Registro Farmaci

Studio Osservazionale, specificare: titolo studio UERBAFAPS tipologia numero

36. QUALIFICA DEL SEGNALATORE  MEDICO OSPEDALIERO  
 MEDICO MEDICINA GENERALE  PEDIATRA LIBERA SCELTA  
 SPECIALISTA  MEDICO DISTRETTO  
 FARMACISTA  INFERMIERE  
 CAV  ALTRO (specificare):

37. DATI DEL SEGNALATORE (i dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale)

NOME E COGNOME: [REDACTED]

INDIRIZZO: PS DEB CARRIGGI

TEL E FAX: E-MAIL:

38. ASL DI APPARTENENZA: AOUC

39. REGIONE: TOSCANA

40. DATA DI COMPILAZIONE: 27/01/2016

41. FIRMA DEL SEGNALATORE