

**Potencial Bioativo de Espécies Silvestres de
Allium
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia
Hospitalar**

Ivan Lourenço Duarte Ribeiro e Vale

Relatório de Estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Mestrado integrado)

Orientador: Prof.^a Doutora Ana Paula Coelho Duarte
Co-orientador: Prof. Doutor Ângelo Filipe Santos Luís

outubro de 2024

Folha em branco

Declaração de Integridade

Eu, Ivan Lourenço Duarte Ribeiro e Vale, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 41503 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 09 /10/2024

Ivan Lourenço Duarte Ribeiro e Vale

Folha em branco

Agradecimentos

Diria Marco Túlio Cícero nas suas reflexões estoicas, que:

“A gratidão não é apenas a maior das virtudes, mas a mãe de todas as outras.”

De facto, seria impossível para mim encerrar este trabalho não cultivando essas “mesmas virtudes”, e é por isso que quero partilhar e retribuir a felicidade, beleza, generosidade, gentileza, bondade, esforço e carinho, com todos aqueles que aceitaram e tiveram gosto de me acompanhar durante todo este árduo percurso, os quais levarei para sempre no meu coração.

Começar por endereçar um profundo agradecimento à minha orientadora, Professora Doutora Ana Paula Duarte, desde logo, porque aceitou conduzir-me nesta viagem desde o primeiro momento com grande gosto, organização e confiança. A si e ao seu vastíssimo conhecimento e fascínio nos campos da farmacognosia e fitoterapia se deveu, em grande parte, o meu despertar e carinho especial por estas áreas. Agradecer-lhe também, de modo singular e com muito apreço, todo o tempo, disponibilidade, conselhos, ajuda, apoio, paciência e dedicação investidos neste trabalho. Comigo levo, indiscutivelmente, a ótima experiência que foi trabalhar consigo e todo o belíssimo aprendizado, desejando-lhe tudo de bom!

Expressar também, com a mesma estima, um sincero e especial agradecimento ao meu co-orientador, Professor Doutor Ângelo Luís que de tudo fez, face ao tempo disponível e no meio de inúmeras dificuldades, para me acompanhar e se coordenar comigo, de modo que todo o trabalho laboratorial pudesse ter avançado sem grandes constrangimentos. Tenho-o como um verdadeiro exemplo do que é a resiliência, dedicação, empenho, profissionalismo e paixão por aquilo que se faz, pelo que, aqui quero demonstrar a minha admiração e gratidão por ter podido presenciar e partilhar isso de perto. Gostaria ainda de agradecer todos os bons momentos que passámos durante o trabalho experimental e também todo o aprendizado, disponibilidade, organização, acessibilidade, enorme paciência e apoio demonstrado perante todas as minhas questões e dúvidas. Deixo, igualmente, os meus votos dos maiores sucessos!

Deixar também uma palavra de agradecimento ao CICS-UBI e ao Departamento de Química da Faculdade de Ciências, onde todo o trabalho experimental teve lugar e sem os quais não teria sido possível realizar esta investigação.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, em especial ao Professor Doutor Jorge Aperta, meu orientador do estágio curricular em Farmácia Hospitalar, o meu muito obrigado, pela forma como fui integrado, pela confiança e disponibilidade, pelas experiências enriquecedoras únicas e pelo contributo que tiveram no fomento do meu gosto pelo ramo de Farmácia Hospitalar.

Manifestar também o meu agradecimento a toda a equipa da Farmácia Moura, em particular ao Dr. Diogo Moura e Dr. Jorge Moura que me aceitaram de braços abertos, com muita confiança e me acarinharam no seio da equipa. Por toda a simpatia, amizade, disponibilidade, conhecimentos transmitidos e boa disposição vivenciada, o meu maior sentido de gratidão.

Aos meus pais, os dois grandes lutadores de todo este longo percurso, por quem nutro um grande orgulho e uma gratidão arrebatadora! Em todo este longo e desafiante percurso acompanharam-me e apoiaram-me de forma incansável e com uma energia inabalável, acreditando nas minhas vitórias e acreditando que todo os esforços e sacrifícios trariam alegrias, sobretudo a minha mãe, que foi o meu principal pilar de luz nos momentos mais tortuosos. A verdade é que as palavras serão sempre insuficientes para exprimir e retribuir todo o amor, carinho, zelo e dedicação com que cresci e que ocuparão sempre um lugar único e especial do meu coração.

Aos meus avós e à minha tia tenho também a agradecer toda a preocupação, sabedoria, carinho, apoio e força, fazendo-me acreditar sempre que os meus sonhos eram concretizáveis. Também vocês ocupam um pedacinho muito bonito e especial no meu coração.

Por fim, ainda que não com menor importância, proferir também um excelso agradecimento aos meus amigos, que me foram acompanhando com muita positividade e força, dando um significado ainda mais especial e alegre a toda esta jornada.

Folha em branco

Resumo

A elaboração deste trabalho assinala, ao longo de três capítulos, o consubstanciar das diversas áreas do conhecimento farmacêutico, adquiridas durante o mestrado integrado, tanto numa vertente teórica como prática. O primeiro capítulo diz respeito à componente de investigação na área da farmacognosia, enquanto os restantes capítulos relatam a experiência vivenciada durante os estágios curriculares de Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

Sabendo das potencialidades medicinais das plantas e da complexidade dos seus compostos, facilmente se compreende que a busca e desenvolvimento de novos fármacos se debruce, cada vez mais, sobre os materiais de origem vegetal. O Capítulo 1 surge, deste modo, numa perspetiva de screening de produtos naturais, onde é investigado o potencial bioativo/farmacológico de uma espécie silvestre do género *Allium* (presuntivamente *Allium massaessylum*), até então, aparentemente não investigada, visto não existir literatura disponível a este nível. Neste estudo preliminar foram utilizados os principais órgãos da planta, nomeadamente as flores, folhas e bolbos, tendo-se recorrido ao banho de ultrassons para a extração de compostos. Posteriormente, foi caracterizado o perfil fitoquímico, quantificando o total de compostos fenólicos, flavonoides e saponinas e também o perfil bioativo ao nível da atividade antioxidante (métodos do DPPH e do sistema β -caroteno/ácido linoleico). A partir dos resultados concluiu-se que as folhas e flores foram os órgãos que demonstraram maior potencial fitoquímico e bioativo, muito embora esse mesmo potencial não tenha sido significativo. O extrato de flores foi o que apresentou maior teor de compostos fenólicos ao passo que o extrato de folhas provou ser o mais rico em flavonoides. Comparativamente a outras espécies silvestres o extrato de flores demonstrou ser, consistentemente, mais rico em matéria de compostos fenólicos e flavonoides, o que possibilita inferir que as flores desta espécie não sejam das mais pobres do género *Allium*. O teor total em saponinas encontrado foi muito pobre, destacando-se, ainda que residualmente, o extrato de bolbos. Relativamente à atividade antioxidante, os resultados deixam antever uma fraca atividade, em particular no que concerne ao combate contra peroxidação lipídica, dado os valores muito elevados de IC_{50} , obtidos do ensaio de branqueamento do β -caroteno. O melhor extrato no ensaio do DPPH foi o das flores, já no ensaio sistema β -caroteno/ácido linoleico destacou-se, ainda que tenuemente, o extrato de folhas.

Passando agora ao Capítulo 2, este é referente à minha experiência profissionalizante nos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde da Guarda,

decorrida entre fevereiro e março de 2023, sob orientação do Dr. Jorge Aperta. Nele se convida o leitor a explorar todo o circuito do medicamento hospitalar mediante as áreas funcionais retratadas, bem como os detalhes e importância do papel do farmacêutico hospitalar enquanto profissional multidisciplinar, no contexto dos cuidados de saúde primários e secundários. Trata-se, portanto, de um capítulo onde são descritas todas as competências e conhecimentos que pude não só aplicar, como adquirir e robustecer, gerando uma conceção mais coesa do conceito de “Farmácia Hospitalar”.

A encerrar este trabalho, surge ainda o Capítulo 3, que à semelhança do anterior faz alusão a outro estágio curricular, desta feita em Farmácia Comunitária, no período de abril a junho de 2023 e que teve como orientador o Dr. Diogo Moura, farmacêutico substituto da Farmácia Moura, na cidade de Tondela. Nesta última parte, surgem espelhadas as diversas funções e atividades exercidas pelo farmacêutico, que pude acompanhar e participar ativamente, tendo por base o *modus operandi* da Farmácia Moura. São igualmente expostas algumas dificuldades e desafios com que lidei, que desempenharam um verdadeiro teste na utilização e consolidação de conhecimentos e competências junto dos utentes. Num ramo que se assume cada vez mais como as portas do sistema de saúde, fica presente deste estágio, a crescente necessidade de uma farmácia cada vez mais preventiva e não somente reativa.

Palavras-chave

Género *Allium*; Compostos Bioativos; *Allium massaessylum*; Compostos Fenólicos; Flavonoides; Saponinas; Atividade Antioxidante; Farmácia Hospitalar, Farmácia Comunitária

Folha em branco

Abstract

This work highlights, throughout three chapters, the substantiation of the different areas of pharmaceutical knowledge, acquired during the integrated master's degree, both from a theoretical and practical aspect.

Considering the medicinal potential of plants and the complexity of their compounds, it is easy to understand that the search and development of new drugs is increasingly, focusing on materials of plant origin. Chapter 1 arises, therefore, from a perspective of screening natural products, where the bioactive/pharmacological potential of a wild species of the genus *Allium* (presumably *Allium massaessylum*) has been researched. This is a species, so far, apparently not investigated as there is no literature available on this subject. In this preliminary study, the main organs of the plant, namely flowers, leaves and bulbs, were studied, and an ultrasound-assisted extraction was performed. Posteriorly, the phytochemical profile was characterized, quantifying the total phenolic compounds, flavonoids and also the bioactive profile, carrying out antioxidant activity assays (DPPH and the β -carotene/linoleic acid system). The results revealed that leaves and flowers were the organs that demonstrated the greatest phytochemical and bioactive potential, although this same potential was not significant. The flower extract showed the highest content of phenolic compounds, while the leaf extract proved to be the richest in flavonoids. Comparing with other wild species the flower extract has been, consistently, richer in phenolic compounds and flavonoids, which makes it possible to infer that the flowers of this species are not among the poorest within the *Allium* genus. The total saponin content found was very poor, with the bulb extract standing out, albeit residually. Regarding antioxidant activity, the results suggest a weak activity, particularly with respect to combating lipid peroxidation, according to the very high IC₅₀ values obtained from the β -carotene bleaching test. The best extract in the DPPH test was the flowers one, while in the β -Carotene/Linoleic Acid System test, the leaf extract stood out, although slightly.

Moving now to Chapter 2, this refers to my internship, supervised by Dr. Jorge Aperta, at the Pharmaceutical Services of the Guarda's Local Health Unit, which took place between February and March 2023. In it, the reader is invited to explore the entire hospital drug circuit through the functional areas portrayed, as well as the details and importance of the pharmacist's role as a multidisciplinary professional, in the context of primary and secondary health care. Therefore, this is a chapter where all the skills and knowledge that I was able to, not only apply, but acquire and strengthen are described, generating a more cohesive conception of the concept of "Hospital Pharmacy".

To conclude this work, there is also Chapter 3, which, like the previous one, alludes to another curricular internship, this time in Community Pharmacy, from April to June 2023, under the guidance of Dr. Diogo Moura, substitute pharmacist at Farmácia Moura, in Tondela City. This last part reflects the various functions and activities carried out by the pharmacist, in which I was able to follow and actively participate, based on the *modus operandi* of Farmácia Moura. Some difficulties and challenges that I dealt with are also exposed, which performed a true test in the use and consolidation of my knowledge and skills in front of patients. In a branch that increasingly represents the doors of the health system, this curricular internship highlights the growing need for a pharmacy that becomes more preventive and not just reactive.

Keywords

Allium Species; Bioactive compounds; *Allium massaessylum*; Phenol content; Flavonoid content; Saponin content; Antioxidant Activity; Hospital Pharmacy, Community Pharmacy

Folha em branco

Índice

Capítulo 1 – Potencial Bioativo de Espécies Silvestres de <i>Allium</i>	1
1. Introdução	1
1.1. Compostos bioativos	2
1.1.1. Extração de Compostos Bioativos	2
1.2. Compostos Fenólicos	4
1.2.1 Determinação do Teor Total em Compostos Fenólicos	5
1.2.2. Determinação do Teor Total de Flavonoides.....	6
1.3. Terpenos, Terpenóides e Saponinas	7
1.3.1. Quantificação de Saponinas	8
1.4. Atividade Antioxidante	9
1.4.1. Métodos de Avaliação da Atividade Antioxidante	11
1.5. Aspectos taxonómicos e botânicos do género <i>Allium</i> e da espécie <i>Allium massaesylum</i>	12
1.6. Fitoquímica e Usos Fitoterápicos do Género <i>Allium</i>	13
2. Material e Métodos	14
2.1. Colheita e Preparação das Plantas	14
2.2. Extração de Compostos Bioativos	15
2.3. Determinação do Teor Total em Compostos Fenólicos	15
2.4. Determinação do Teor Total em Flavonoides	16
2.5. Determinação do Teor Total em Saponinas	16
2.6. Determinação da Atividade Antioxidante.....	17
2.6.1. Método do DPPH.....	17
2.6.2. Método do Sistema β -caroteno/Ácido linoleico.....	18
3. Resultados e Discussão	19
3.1. Rendimento e Processo de Extração.....	19

3.2.	Determinação do Teor Total em Compostos Fenólicos	20
3.3.	Determinação do Teor Total em Flavonoides	22
3.4.	Determinação do Teor Total em Saponinas	23
3.5.	Determinação da Atividade Antioxidante – Método do DPPH.....	24
3.6.	Determinação da Atividade Antioxidante – Método do Sistema β - caroteno/Ácido linoleico	26
4.	Conclusão	28
5.	Referências	30
Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Hospitalar		35
1.	Introdução	35
2.	Aspetos Gerais dos Serviços Farmacêuticos	36
3.	Gestão dos Serviços Farmacêuticos	37
3.1.	CrITÉrios e Sistemas de Seleção e Aquisição de Produtos.....	37
3.2.	Receção e Conferência dos Produtos.....	41
3.3.	Armazenamento, Controlo de Validades e de Stocks.....	43
4.	Distribuição	49
4.1.	Distribuição Não Personalizada.....	49
4.1.1.	Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados	49
4.1.2.	Distribuição por Pedido Extraordinário	50
4.2.	Distribuição Personalizada	51
4.2.1.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	51
4.2.2.	Distribuição a Doentes em Regime de Ambulatório.....	53
4.2.3.	Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial	54
4.2.3.1.	Estupefacientes, PsicotrÓpicos e Benzodiazepinas.....	54
4.2.3.2.	Medicamentos Hemoderivados	55
5.	Produção e Controlo	55
5.1.	Reembalagem e Reetiquetagem.....	56

5.2.	Preparações Estéreis - Reconstituição de Fármacos Citotóxicos	57
5.3.	Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis	59
6.	Atividades de Farmácia Clínica	61
6.1.	Farmacovigilância	61
6.2.	Farmacocinética Clínica	62
6.3.	Ensaio Clínicos	62
6.4.	Informação e Documentação	64
7.	Comissões Técnicas Hospitalares.....	64
8.	Considerações Finais	66
9.	Referências	66
Capítulo 3 – Estágio em Farmácia Comunitária.....		69
1.	Introdução.....	69
2.	Organização e Apresentação Geral da Farmácia.....	69
2.1.	Localização e Funcionamento.....	69
2.2.	Recursos Humanos	70
2.3.	Espaço Físico.....	71
2.3.1.	Espaço Exterior.....	71
2.3.2.	Espaço Interior	71
2.4.	Recursos Informáticos	73
3.	Informação e Documentação Científica.....	73
4.	Gestão e Aprovisionamento	75
4.1.	Seleção de Fornecedores, Medicamentos e Produtos de Saúde.....	75
4.2.	Aquisição de Medicamentos e Produtos de Saúde	76
4.3.	Receção, Conferência de Encomendas e Marcação de Preços	77
4.4.	Armazenamento.....	79
4.5.	Controlo de Stocks e Validades.....	80
4.6.	Devoluções.....	80

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	81
5.1. Dispensa de Medicamentos de Uso Humano	82
5.1.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	82
5.1.1.1. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial e Receita Médica Especial	87
5.1.2. Regimes de Comparticipação e Processamento de Receituário	89
5.1.3. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica – Automedicação e Indicação Farmacêutica	91
5.2. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	92
5.3. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário	94
6. Preparação de Medicamentos	94
7. Outros Serviços de Saúde Prestados	95
8. Considerações Finais	97
9. Referências	98
Apêndices	101
Anexos	119

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 - Estruturas gerais de alguns compostos fenólicos.....	5
Figura 2 - Diversidade de estruturas terpénicas	7
Figura 3 - Mecanismo simplificado das reações afetas ao ensaio do DPPH	11
Figura 4- Fotografias do autor da presuntiva espécie <i>Allium massaesylum</i>	12

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Rendimentos de extração por extrato.....	19
Tabela 2 - Teor total em compostos fenólicos por extrato.....	21
Tabela 3 - Teor total em flavonoides por extrato	22
Tabela 4 - Teor total em saponinas por extrato	24
Tabela 5 - Ensaio do DPPH (resultados médios, por extrato, após avaliação das três concentrações de DPPH).....	25
Tabela 6 - Resultados do ensaio pelo método do sistema β -caroteno/ácido linoleico ...	27

Folha em branco

Lista de Acrónimos

AAI	Índice de atividade antioxidante
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.
AIM	Autorização de introdução no mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistentes operacionais/Assistente operacional
AOX	Antioxidante/Antioxidantes
AUC	Área sob a curva
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
BHT	Butil-hidroxi-tolueno
BPFC	Boas práticas em farmácia comunitária
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CDOF	Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos
CEDIME	Centro de Informação sobre Medicamentos
CEFAR	Centro de Estudos e Avaliação em Saúde
CEH	Comissão de Ética Hospitalar
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CF	Compostos fenólicos
CFLV	Câmara de fluxo de ar laminar vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHNM	Código Hospitalar Nacional do Medicamento
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CIMI	Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde
CIMPI	Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada
CNP	Código Nacional do Produto
CNPEM	Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos
COS	Compostos organossulfurados
CPTF	Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas
CUPRAC	<i>CUpric Reducing Antioxidant Capacity</i>
EPI	Equipamento de proteção individual
FC	Farmácia Comunitária/Farmácias Comunitárias
FEFO	<i>First Expired First Out</i>

FG	Farmacognosia
FH	Farmácia Hospitalar
FIFO	<i>First In First Out</i>
FM	Farmácia Moura
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
FQMT	Formação de quelatos com metais de transição
GAE	Equivalentes de ácido gálico
GAP	Gabinete de atendimento personalizado/Gabinetes de atendimento personalizado
GHAF	Sistema Informático de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HR%	Humidade relativa do ar
HSM	Hospital Sousa Martins
INE	Instituto Nacional de Estatística
Infarmed	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LASA	<i>Look Alike Sound Alike</i>
MAM	Medicamento de alerta máximo/Medicamentos de alerta máximo
ME	Medicamentos experimentais
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos/Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MUH	Medicamentos de uso humano
MUV	Medicamentos de uso veterinário
NAM	Ácido N-acetil Murâmico
NIF	Número de Identificação Fiscal
OA	Ácido oleanólico
OAE	Equivalentes de ácido oleanólico
PEM	Prescrição Eletrónica de Medicamentos/Prescrições Eletrónicas de Medicamentos
PIM	Preparação individualizada da medicação
PRM	Problemas relacionados com medicamentos
PSPTE	Perda sequencial de protão e transferência de eletrão

PUV	Produtos de uso veterinário
PVA	Preço de venda ao armazenista
PVF	Preços de venda à farmácia/Preço de venda à farmácia
PVP	Preços de venda ao público/Preço de venda ao público
QE	Equivalentes de quercetina
QEE	Quantidade Económica de Encomenda
RAM	Reações adversas ao medicamento/Reação adversa ao medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RED	Receitas eletrónicas desmaterializadas
REM	Receitas eletrónicas materializadas/Receita eletrónica materializada
RFC	Reagente de Folin-Ciocalteu
RL	Radicais livres/Radical livre
SAMS	Serviço de Assistências Médico Social do Sindicato dos Bancários e Ilhas
SC	Serviços clínicos/Serviço clínico
SF	Serviços farmacêuticos
SFHSM	Serviços farmacêuticos do Hospital Sousa Martins
SIATS	Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde
Sifarma® MA	Sifarma® Módulo de Atendimento
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TAF	Técnicos auxiliares de farmácia
TAH	Transferência de um átomo de hidrogénio
TBA-TBARS	Espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico
TEU	Transferência de um eletrão único
TF	Técnicos de farmácia/Técnico de farmácia
TSDT	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica/Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UCP	Unidades de cuidados primários
UL-PPCIRA	Unidade Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos
ULSG	Unidade Local de Saúde da Guarda E.P.E.
VAM	Via do ácido mevalónico
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VVM	Via verde do Medicamento

Folha em branco

Capítulo 1 – Potencial Bioativo de Espécies Silvestres de *Allium*

1. Introdução

Entende-se por plantas com “potencial bioativo”, aquelas que são portadoras de compostos detentores de atividade biológica capaz de trazer benefícios diversos no combate/prevenção de doenças ou melhoria da saúde. Esta atividade tende a ser farmacológica (p. ex.: atividades anti-inflamatória, anticarcinogénica, antimicrobiana), embora não seja possível descurar o potencial toxicológico ¹. Hoje existe um conhecimento cada vez mais aprofundado dos “poderes”, riscos e variedade desses ditos compostos, mas facto é que a utilização de plantas medicinais data dos primórdios civilizacionais, talvez antes até do ano 1500 a. C (de onde data o papiro de Ebers), no paleolítico, sendo que, obviamente, não havia caracterização fitoquímica ². Na verdade, a utilização naquela época desenvolveu-se, numa primeira instância, por necessidade da população, através da mera observação dos efeitos e reações que as plantas provocavam nos animais e, posteriormente, em pessoas ². Conclui-se, portanto, que o estudo e utilização das plantas para fins medicinais configurou a evolução e conceção da farmácia ao longo dos tempos. Foi assim que a disciplina da Farmacognosia (FG) nasceu há cerca de 200 anos, englobando até à atualidade “o estudo das propriedades físicas, químicas, bioquímicas e biológicas de medicamentos, substâncias medicamentosas, potenciais medicamentos ou substâncias medicamentosas de origem natural, bem como a investigação de novos medicamentos a partir de fontes naturais” ³. Além da identificação e isolamento de princípios ativos, a FG passou a investigar a atividade biológica, combinando técnicas botânicas, computacionais, fitoquímicas, biológicas e moleculares, abarcando os ramos da etnobotânica, etnomedicina e etnofarmacologia, agregando e investigando informação popular preciosa ³.

A presente investigação, pretende numa perspetiva de *screening* de produtos naturais, inferir sobre o potencial farmacológico/bioatividades de uma espécie silvestre do género *Allium*, tentando valorizar, inclusivamente, as propriedades de determinadas plantas ditas “daninhas” que passam despercebidas. Sabe-se que este género compreende plantas cuja aplicação fitoterápica é sobejamente conhecida, no entanto, após identificação presuntiva da espécie em questão (*Allium massaessylum*), concluiu-se que a literatura disponível do ponto de vista fitoquímico e fitoterápico era praticamente inexistente ⁴. Far-se-á assim, numa primeira instância, uma caracterização fitoquímica ao nível da quantificação de compostos fenólicos, flavonoides e saponinas, passando pela avaliação da bioatividade em termos de atividade antioxidante (AOX).

1.1. Compostos bioativos

As plantas possuem duas grandes classes de metabolitos, os primários mais ligados à fotossíntese e respiração celular e por conseguinte ao crescimento e desenvolvimento da planta (incluem aminoácidos/proteínas, ácidos nucleicos, lípidos/ácidos gordos, polissacáridos e outras moléculas como a clorofila) e os secundários (integram o grupo compostos fenólicos, terpenos e compostos azotados), que decorrem do metabolismo primário ^{5,6}. Estes últimos tendem a assumir múltiplos papéis nas plantas e estão ligados às interações bióticas (p. ex.: proteção por meio de fitoalexinas contra herbívoros e microrganismos), abióticas (p. ex.: acumulação de alguns compostos AOX em períodos de seca) e à resistência ao stresse que estas interações provocam ⁶. Esclareça-se, que a classificação em três grandes grupos de metabolitos secundários não é totalmente consensual, mas será esta a seguida no presente trabalho. Assim, no grupo dos compostos fenólicos encontram-se as cumarinas, flavonoides, lignanos, e taninos, ao grupo dos compostos azotados pertencem os alcaloides, glucósidos cianogénicos e aminoácidos não proteicos (estas duas últimas classes são, muitas vezes, classificadas dentro dos metabolitos primários), já os terpenos/terpenoides albergam a vastíssima família de compostos formada por diferentes unidades de isopreno e também as saponinas ⁷. Referir ainda que a quantidade de metabolitos secundários é fortemente dependente da temperatura, pluviosidade, duração do dia e qualidade do fotoperíodo, qualidade do solo, altitude e também da influência de outros reguladores, como sejam as hormonas vegetais e a ontogenia da própria planta, passando pela genética, pela competição com outras plantas e presença de parasitas/predadores ⁵. São estes metabolitos que exercem uma panóplia de funções e atividade biológica nos sistemas fisiológicos humanos, daí a sua bioatividade. Cada tipo de metabolito secundário possui uma rota biossintética particular (ver Anexo 1.1), os compostos fenólicos podem ser sintetizados por meio da via do ácido chiquímico (podendo ter como intermediários aminoácidos aromáticos) ou de forma menos expressiva pela via do ácido mevalónico (VAM). Da via do ácido chiquímico resultam também os alcaloides aromáticos (igualmente por intermédio de aminoácidos aromáticos), não obstante os alcaloides possam ser obtidos a partir de aminoácidos alifáticos, resultantes do ciclo do ácido tricarbóxico ⁸. Por fim, os terpenos/isoprenoides provêm, essencialmente, da VAM e da via do metileritritol-fosfato ⁸.

1.1.1. Extração de Compostos Bioativos

Extraír este tipo de compostos e seleccionar a melhor técnica exige, numa primeira análise, que se tenham presentes as características físicas e químicas dos compostos de interesse, a localização desses compostos (p. ex.: disponibilidade no citosol ou no interior de algum organelo da célula), o grau de pureza desejado do extrato a obter, a razão custo-

benefício, o valor do produto extraído e até questões ambientais ⁹. Para que o rendimento da extração seja melhorado é essencial que se levem a cabo operações de lavagem, corte/redução de tamanho e secagem das plantas em causa ⁹. De entre as diferentes técnicas disponíveis existem as convencionais, que requerem muito tempo, energia e solventes, podendo-se elencar a maceração (fragmentação mecânica do material deixando-o em repouso com o solvente extrator), extração por Soxhlet, percolação (passagem contínua de solvente extrator renovado pelo material), infusão (aplicação de solvente próximo da sua ebulição sobre o material), digestão (aquecimento brando dos solventes por um certo período), decocção (manter um solvente em ebulição em contacto com o material), extração por refluxo térmico, hidrodestilação (muito usada para separar compostos orgânicos voláteis) ou a destilação por arrastamento de vapor ⁹. São técnicas onde são empregues diferentes solventes com diferentes polaridades (a extração de compostos bioativos, incluindo flavonoides e antocianinas exige, normalmente, solventes de elevada polaridade) e que acarretam alguns riscos, sendo comum usar-se etanol, metanol, hexano, n-butano, éter de petróleo, clorofórmio (os quatro últimos são mais adequados para extração de compostos lipofílicos ou pigmentos) ou até água (ver Anexo 1.2) ^{9,10}. Todos estes métodos possuem alguns inconvenientes, por exemplo, uma extração por Soxhlet embora permita reutilizar solvente, poupando custos face à percolação ou maceração, pode acabar por ser nefasta para compostos termolábeis e consome muita energia, do mesmo modo que a maceração de materiais resinosos ou que intumescem possui pouco rendimento ⁹. Perante as desvantagens das técnicas convencionais, têm surgido outras que prometem poupar o consumo de solventes, tempo de extração, consumo de energia, aumentando ainda a eficiência de extração ⁹. Cite-se, assim, a extração assistida por enzimas (promoção da hidrólise enzimática da parede celular - muito usada quando os compostos estão fortemente ligados a esta parede), extração com fluidos supercríticos (extração por solventes pressurizados entre os 200 a 400 bar, a temperaturas na ordem dos 40°C/60°C, permitindo a penetração rápida na parede celular), extração com fluidos subcríticos (técnica que procura substituir os fluidos supercríticos por utilização de solventes numa condição subcrítica, entre a ebulição e o ponto crítico, utilizando frequentemente água, que neste processo se torna menos viscosa e menos polar, facilitando mais a solubilização), extração por micro-ondas (utiliza a energia da radiação de micro-ondas gerando calor, conseguindo quebrar ligações moleculares e entre tecidos, que favorecem a rotura da parede celular e libertação de compostos), extração assistida por ultrassons (método que consome ainda bastante energia e tende a exigir vários ciclos, onde são emitidas ondas contínuas nas frequências de 20 a 40 kHz desencadeadoras de microbolhas que crescem e implodem, gerando aquecimento localizado a bordo de jatos líquidos de grande velocidade, que vão

erodindo a célula vegetal) ou a extração mediada por campo elétrico pulsátil (técnica de grande pureza com menor gasto de energia, onde a extração se deve à aplicação de energia elétrica que origina nano/microporação da membrana celular) ⁹. Por vezes, são combinadas algumas destas técnicas mais modernas, por forma a aumentar ainda mais o rendimento de extração ou para superar limitações individuais de cada técnica ⁹.

1.2. Compostos Fenólicos

Os compostos fenólicos (CF) integram uma das classes de metabolitos secundários mais estudadas na comunidade científica ¹¹. Ao nível da planta, podem ser encontrados nas diferentes partes comestíveis (frutos, sementes, folhas, caules, raízes, etc.) ¹¹. Nas plantas, estes compostos atuam contra o stress ambiental, nomeadamente contra os radicais livres (RL) e dano oxidativo que daí advém e ainda na defesa contra herbívoros, como filtros de radiação ultravioleta (caso dos flavonoides) ou até, como atratores de insetos para a polinização ¹². Para os seres humanos têm também interesse enquanto agentes AOX, anti-inflamatórios, antimicrobianos, anti-proliferativos, conservantes, corantes, entre outros ¹¹. Possuem uma grande diversidade de estruturas, porém, partilham sempre o facto de se apresentarem com pelo menos um núcleo benzénico com um ou mais grupos hidroxilo ligados ¹³. Existem os CF simples e os polifenólicos, os simples apresentam, portanto, um grupo fenol podendo ser substituídos, seguindo a estrutura geral evidenciada na Figura 1-A, já os polifenólicos apresentam mais que um grupo fenólico (podem apresentar polimerização) ¹³. Pertencentes aos CF simples, encontram-se ainda os ácidos fenólicos cujo grupo fenilo é substituído por um grupo carboxílico e um ou mais hidroxilos. Estes ácidos podem ser divididos em duas grandes subclasses, os ácidos hidroxibenzóicos (derivados do ácido benzóico, podendo ser substituídos no anel fenólico por grupos carboxílicos) (Figura 1-B) e os hidroxicinâmicos (Figura 1-C) (derivados do ácido cinâmico, onde o carboxilo é separado do anel fenol por uma ligação C=C) ¹³. Entre os ácidos fenólicos mais típicos, refiram-se os ácidos gálico, p-hidroxibenzóico, protocatecuico, vanílico e siríngico ¹⁴. Os ácidos fenólicos estão geralmente presentes na forma solúvel, conjugados com açúcares ou ácidos orgânicos, constituindo estruturas complexas, como taninos hidrolisáveis ¹⁵. À classe dos ácidos surgem também, por vezes, associadas as cumarinas (Figura 1-D), enquanto lactonas do ácido O-hidroxicinâmico ⁵⁻¹³. Regressando aos CF polifenólicos, é importante dar ênfase aos flavonoides, que apresentam como estrutura geral o flavano (Figura 1-E). Nesta estrutura, os anéis A e C podem ser di- ou tri-hidroxilados e o anel B tendencialmente é um pirano. Quando o anel C está ligado ao carbono 2 do anel B, o composto poderá ser uma flavona (Figura 1-F) , flavonol (Figura-G) 1-, antocianina (Figura 1-H) ou uma flavanona (Figura 1-I), já quando o anel C se encontra ligado ao carbono 3 do anel B, têm-

se as isoflavonas ¹³. Uma característica comum à maioria das flavonas, flavonóis e isoflavonas é a ligação entre os carbonos 2 e 3 do anel B ser dupla ¹³. Relativamente às antocianinas e antocianidinas (Figura 1-J), esclarecer que na natureza as antocianinas resultam, tipicamente, de glicosilações num dos carbonos 3, 7 ou 5 de antocianidinas como cianidina, pelargodina, delphinidina, peonidina, petunidina e malvidina ¹⁶. As antocianidinas possuem como esqueleto o catião flavílio, onde o anel C possui duas ligações duplas e o carbono 4 é hidroxilado ¹⁶. Dependendo do pH, este catião permite mudanças de cor destes pigmentos ¹⁶. À parte da classificação anterior, surgem ainda outros CF como antraquinonas e seus glicósidos, naftoquinonas e os estilbenos ⁵.

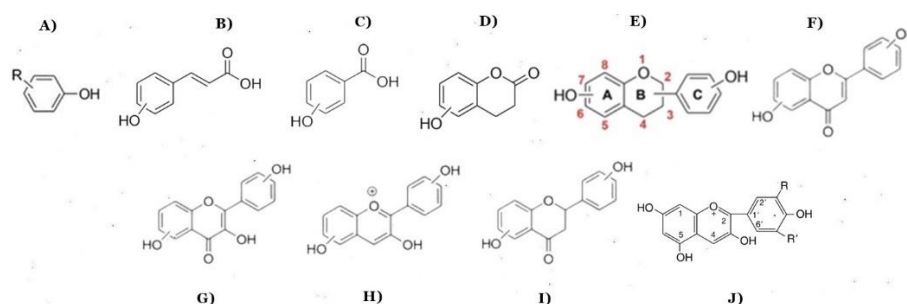


Figura 1 - Estruturas gerais de alguns compostos fenólicos- A): Estrutura geral dos CF simples, onde R pode ser um grupo alquílico, aril, alquênil, hidróxi, amino, alcoxi, etc.; B): Estrutura geral dos ácidos hidróxibenzoicos; C): Estrutura geral dos ácidos hidróxicinâmicos; D): Estrutura geral das hidróxicumarinas; E): Estrutura geral dos flavonoides – flavano; F): Estrutura geral das flavonas; G): Estrutura geral das flavonóis; H): Estrutura geral das antocianinas; I): Estrutura geral das flavanonas; J): Estrutura geral das antocianidinas (Retirado de ¹³ e adaptado de ⁵);

1.2.1 Determinação do Teor Total em Compostos Fenólicos

O método mais aceite, atualmente, para esta quantificação faz recurso do reagente de Folin-Ciocalteu (RFC), visto ser relativamente simples e de grande reprodutibilidade. Apesar disto, existem vários interferentes capazes de sobrestimar os resultados, como sejam os açúcares redutores, a vitamina C e seus enolatos e aminoácidos, algo que foi comprovado por comparação com resultados obtidos a partir de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ¹⁷. O RFC consiste numa mistura complexa dos heteropoliácidos, fosfomolibdico e fosfotúngstico, que pode ser adquirida comercialmente ou preparada laboratorialmente, sendo um reagente instável na presença de agentes redutores ou luz ¹⁷. Neste reagente, tanto o molibdénio como o tungsténio se encontram no estado de oxidação +6, mostrando uma coloração amarela, todavia quando surge um agente redutor (caso dos CF), estes reagentes são convertidos em molibdénio azul e tungsténio azul e o estado de oxidação médio dos metais passa a estar compreendido entre 5 e 6 (esta reação decorre essencialmente em pH básico, tipicamente, por adição de carbonato de sódio) (ver Anexo 1.3) ¹⁷. Destas reações resultam cromóforos, quantificáveis espectrofotometricamente e que se pensa terem absorção máxima aos 765 nm, ainda que isto possa depender da composição

qualitativa/quantitativa das misturas fenólicas e também do pH das soluções ¹⁷. Esta técnica permite também inferir sobre o poder redutor dos CF AOX, sendo os seus resultados, normalmente, obtidos usando como padrão o ácido gálico e, conseqüentemente, expressos como “equivalentes de ácido gálico” (GAE) ¹⁷. Outros métodos de quantificação envolvem cromatografia gasosa, líquida (HPLC) e suas combinações com espectrometria de massa.

1.2.2. Determinação do Teor Total de Flavonoides

De entre os métodos disponíveis para quantificação de flavonoides destacam-se os cromatográficos, espectrofotométricos e colorimétricos. Dentro dos cromatográficos e falando da técnica de HPLC, esta é bastante específica e sensível, porém torna-se hercúlea a quantificação total, porque além de ser um processo dispendioso e da coluna ter capacidade limitada de separação, existem ainda flavonoides não identificados e mesmo alguns dos compostos conhecidos não têm padrões puros disponíveis. Deste modo, uma das técnicas mais utilizadas faz recurso da colorimetria, através da formação de complexos que se assinalam por uma mudança de cor da reação para amarelo cuja absorvância pode ser medida na faixa dos 410 – 440 nm. Estas reações acontecem por adição de cloreto de alumínio (AlCl_3) (Anexo 1.4) em meio básico, geralmente por adição de acetato de potássio, sendo os resultados expressos em equivalentes de quercetina (QE) (embora possam ser utilizados outros padrões) ¹⁸. Existem os complexos ácido estáveis, formados com os grupos flavona, grupos ceto (no carbono 4) do flavonol e grupos hidroxilo nos carbonos 3 ou 5, mas também os complexos ácidos lábeis por interação com grupos hidroxilo (em *orto*) nos anéis A ou B dos flavonoides ¹⁸. Este método possui, todavia, alguns problemas, desde logo porque nem todos os flavonoides apresentam o mesmo coeficiente de extensão, nem o mesmo comprimento de onda máximo de absorção que os padrões utilizados na calibração ¹⁹. Por outro lado, nem todos os flavonoides formam complexos com AlCl_3 (caso das flavanonas e isoflavanonas), pelo que não são quantificados ¹⁹. Para superar estes constrangimentos surgiu outro método (embora mais elaborado e de maior risco), o ensaio do borohidreto/cloranil, capaz de quantificar todos os tipos de flavonoides ²⁰. O racional desta técnica assenta na redução, por parte do borohidreto de sódio (reação catalisada por AlCl_3), dos grupos carbonilo do carbono 4, originando flavan-4-óis (catequinas) ²⁰. Posteriormente, por adição de cloranil em solução de ácido acético, os flavan-4-óis são oxidados formando antocianinas, quantificáveis espectrofotometricamente aos 490 nm (após adição de vanilina e ácido clorídrico concentrado) ²⁰.

1.3. Terpenos, Terpenóides e Saponinas

Enquadrados na maior classe de metabolitos secundários, os terpenos são formados, basicamente, por cinco unidades de isopreno (Figura 2-A) ligadas das mais diversas formas ²¹. Esta família de compostos está presente em frutos, árvores, especiarias e flores, assumindo relevância fitoterápica enquanto agentes anticancerígenos, antimicrobianos, anti-inflamatórios, AOX, antialérgicos, sedativos, antiagregantes/anticoagulantes, para além de serem empregues na cosmética, indústria alimentar/suplementos vitamínicos ⁵. Os terpenos tratam-se, portanto, de hidrocarbonetos simples, ao passo que os terpenóides são terpenos modificados por diferentes grupos funcionais (ésteres, éteres aldeídos, cetonas, etc.) e por um grupo metilo oxidado em posições não habituais, ou até removido ²¹. Estes compostos são classificados ainda de acordo com o número de unidades de isopreno em monoterpenos (2 unidades), sesquiterpenos (3 unidades) diterpenos (4 unidades), sesterpenos (5 unidades), triterpenos (6 unidades) ou tetraterpenos (8 unidades) entre outros ²¹. Estas classes podem apresentar-se na forma linear (ex.: Figura 2-B), cíclica (ex.: Figura 2-C), bicíclica (ex.: Figura 2-D), tricíclica ou até com esqueletos esterol/esteróide (ex.: Figura 2-E).

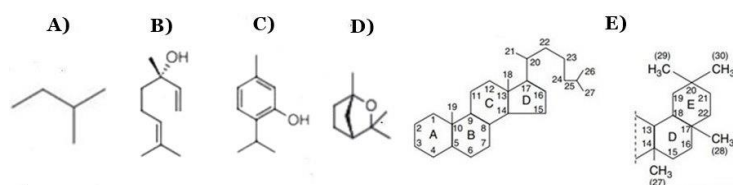


Figura 2 - Diversidade de estruturas terpénicas - A): unidade de isopreno (ou hemiterpeno); B): monoterpénoide linear (Linalool); C): monoterpénoide cíclico (Timol); D): monoterpénoide bicíclico (Cineol); E) Sapogenina triterpénoide à direita e sapogenina esteróide à esquerda (Retirado de 21, 22 e 5);

Nos monoterpenos são mais comuns os acíclicos, monocíclicos e bicíclicos, nos sesquiterpenos surge a particularidade dos compostos amargos com anéis lactónicos e também das formas tricíclicas, já as estruturas esterol/esteróides (ou relacionadas) surgem nos triterpenos e diterpenos ²¹. Destacar os óleos essenciais, encontrados maioritariamente na classe dos monoterpenos, e que apresentam aromas e odores fortes, revestindo-se de grande volatilidade, hidrofobicidade, mas também de propriedades antimicrobianas, antitumorais e conservantes alimentares ⁵. Dar, por fim, mais algum destaque às saponinas/saponósidos que podem ser triterpénicas (glicosídeos triterpénicos pentacíclicos formados a partir das unidades isopreno), visto que esta classe possui imensos sítios ativos propícios à glicosilação ou alternativamente esteróides, surgindo como moléculas tetracíclicas (ver geninas na Figura 2-E) ^{5,21}. Os dois tipos de saponinas são sintetizados a partir da VAM e advêm da ciclização do esqualeno, onde as formas esteróides se pensam ter, posteriormente, o colesterol como precursor ⁵.

Estruturalmente as duas classes integram compostos lipofílicos (de forma análoga aos restantes terpenoides), e ambos apresentam uma ligação glicosídica no carbono 3⁵. Possuem, ainda assim, algumas diferenças, onde as formas triterpénicas tendem a ser acídicas e são mais abundantes em dicotiledóneas, ao passo que as esteroides, geralmente têm comportamento neutro e ocorrem mais nas monocotiledóneas²³. As saponinas são moléculas de grande dimensão, possuem uma extremidade hidrofílica onde se encontra o domínio glicona e outra porção hidrofóbica (compreende a aglicona)²³. Esta peculiaridade possibilita as saponinas poderem atuar como agentes emulsionantes ou detergentes, formando colóides espumosos se agitadas em água²³. São, de resto, estas propriedades emulsionantes que favorecem a absorção intestinal de outras saponinas e de outros compostos fitoquímicos, não obstante a sua ingestão em jejum possa provocar desconforto gastrointestinal²³. De entre as aplicações fitoterápicas das saponinas, destacar o seu efeito expetorante e indutor da produção de muco que pode ser útil nas tosse secas, o efeito hipolipemiante através da redução da absorção de colesterol intestinal e da inibição hepática da síntese deste ou ainda propriedades antivirais, anti-inflamatórias ou de redução do catabolismo cortisólico²³. Acresce ainda um risco hemolítico se administradas por via intravenosa²³.

1.3.1. Quantificação de Saponinas

De entre os métodos de quantificação disponíveis e mais comuns, destaque-se mais uma vez, a cromatografia (aplicável a quantificações de saponinas específicas, onde a técnica de HPLC ganha relevo) e a espectrofotometria/colorimetria, sendo estas últimas as mais populares visto serem mais rápidas, simples e baratas²⁴. O método de quantificação total de saponinas baseado nas reações da vanilina e ácido sulfúrico (H_2SO_4) é o ensaio espectrofotométrico mais comum²⁴. Sabe-se que nestas reações o H_2SO_4 atua como agente oxidante das saponinas triterpénicas, o que as permite reagir com a vanilina, conferindo uma cor arroxeada à solução (alguns autores utilizam ácido acético glacial nesta reação), quantificável espectrofotometricamente em comprimentos de onda compreendidos entre os 473 e 560 nm²⁴⁻²⁶. Para esta determinação é necessária a construção de uma curva de calibração e, como tal, a utilização de um padrão (normalmente ácido oleanólico (OA), diosgenina, escina, etc.), sendo os resultados expressos como miligramas de padrão equivalente por grama ou grama de padrão por 100 g de amostra²⁵. Atualmente, concluiu-se que este método não é exatamente apropriado em extratos que envolvam metanol, butanol, acetonitrilo, acetato de etilo, diclorometano, clorofórmio, éter dietílico ou hexano, pelo que se torna essencial, nestes casos, evaporar o solvente antes de se promoverem as reações acima descritas²⁵. Adicionalmente, é necessário ter em conta que alguns açúcares absorvem em comprimentos de onda próximos aos citados, como seja a ramnose que absorve aos 470

nm ou a sorbose aos 520 nm, gerando uma sobrestimação de resultados ²⁷. Além disto, este método parece ser pouco específico em matéria de quantificação das saponinas esteroides. Para ultrapassar esta questão, foi desenvolvido um outro método que faz uso de H₂SO₄ e *p*-anissaldeído em condições que permitem, simultaneamente, uma melhor quantificação dos dois tipos de saponinas, tendo sido obtido um cromóforo de sapogenina azul, comum a ambas as formas (com absorção máxima num comprimento de onda muito idêntico aos 600 nm) ²⁷. Pensa-se, de resto, que isto se deva à desidratação do grupo hidroxilo no carbono 3 (ou outra reação afeta a eventuais cadeias sacarídicas nesta posição), com formação de ligação dupla não aromática (por ação do meio ácido e aquecimento), seguida de condensação do *p*-anissaldeído ²⁷.

1.4. Atividade Antioxidante

Perceber este tipo de atividade exige, primeiramente, falar em espécies reativas de oxigénio e nitrogénio, onde se inserem os RL, mas também outros derivados não radiculares, designados de oxidantes (estes últimos menos reativos e mais estáveis) ²⁸. Um RL, mais não é que uma molécula/átomo com um ou mais eletrões de valência desemparelhados na camada externa, que de forma genérica pode advir da quebra de uma ligação química em que cada fragmento adquire um eletrão de reações redox ou, então, da clivagem de um radical pré-existente ²⁸. Ao nível celular, a produção radicalar decorre tanto por uma via enzimática como não enzimática ²⁸. Na enzimática advêm dos processos da cadeia respiratória, fagocitose, síntese de prostaglandinas e ao nível do sistema citocromo P450 ²⁸. Nesta via, o radical mais reativo é o hidroxilo que surge de uma reação de *Fenton*, onde o peróxido de hidrogénio produzido pela aminoácido oxidase e/ou xantina oxidase reage com radicais O₂⁻ (oriundo de peroxidases, xantina oxidase ou NADPH oxidase) na presença de Fe²⁺ ou Cu⁺ ²⁸. Na via não enzimática, os RL resultam de reações com compostos orgânicos ou reações mediadas por radiação ionizante, podendo ocorrer na fosforilação oxidativa mitocondrial ²⁸. Clarifique-se com este último ponto, que os radicais podem ter, portanto, uma origem externa por via da poluição/exposição a determinados agentes (p. ex.: metais pesados) ou até de medicamentos (p. ex.: ciclosporina) ²⁸. Numa perspetiva fisiológica, estas espécies são necessárias em quantidades comedidas, contribuindo para a maturação celular, fazendo igualmente parte do arsenal dos fagócitos no combate a microrganismos e sinalização intracelular ²⁸. Todavia, quando produzidos excessivamente (desequilíbrio entre a formação e sequestração de radicais) estes agentes originam um “stresse oxidativo”, capaz de induzir alterações nas membranas celulares e outras estruturas como proteínas, lípidos, lipoproteínas e mesmo DNA (levando a mutações) ²⁸. Este fenómeno está

intimamente correlacionado com o cancro, doenças cardiovasculares, neurológicas, oculares, pulmonares, autoimunes ou renais ²⁸.

De forma endógena (enzimas AOX como a catalase, glutathiona peroxidase, glutathiona redutase ou superóxido dismutase e AOX metabólicos como coenzima Q10, ácido lipóico, bilirrubina, etc.) ou exógena (maioritariamente a partir da alimentação) o organismo serve-se de vários mecanismos AOX capazes de combater o stress oxidativo. Um AOX é uma substância que estando presente em pequenas quantidades, face a um determinado substrato, é capaz de prevenir ou retardar a sua oxidação (sequestrando os RL), conferindo proteção celular contra a toxicidade radicalar ²⁸. De modo mais específico, os AOX podem atuar de diversas formas, seja através da redução do oxigénio localizado disponível; prevenção do desencadeamento de cadeias radicalares (eliminando os radicais iniciadores); ligação a catalisadores (como iões metálicos), evitando a criação de radicais; decomposição de peróxidos, impossibilitando-os de serem reconvertidos em radicais ou quebra de cadeia radicalar impedindo a abstração de hidrogénio pelos radicais ativos. É nas vias exógenas que os metabolitos secundários ganham mais expressão ²⁸. Sabe-se que a capacidade AOX dos CF simples depende da quantidade de grupos hidroxilo, mas também da sua posição, mais concretamente, percebeu-se que os hidroxilos em *orto* são mais ativos, como acontece no catecol (ainda que na natureza este composto seja raro, surgindo maioritariamente derivados deste - catequinas) ¹⁴. Salientar que os flavonoides além de sequestrarem RL, previnem ainda a formação destes ¹⁴. A título exemplificativo, aprofunde-se mais um pouco alguns detalhes mecanísticos da ação AOX dos CF, não obstante os terpenoides e alcaloides poderem possuir também AOX. ¹³. Existem quatro mecanismos (Anexo 1.5), nomeadamente a transferência de um átomo de hidrogénio (TAH), transferência de um eletrão único (TEU), perda sequencial de protão e transferência de eletrão (PSPTE) e por último a formação de quelatos com metais de transição (FQMT) ²⁹. No primeiro decorre a doação de um átomo de hidrogénio do CF ao RL, produzindo-se um substrato não radicalar e/ou espécies radicalares livres oriundas do esqueleto AOX. Esta doação depende do potencial redutor do CF ser inferior ao potencial redutor do RL, mas também da posição (posição *orto* e *para* favorecidas) e proximidade dos hidroxilos, face aos anéis benzénicos, assim como da quantidade destes ²⁹. Passando à TEU, surge doação de um eletrão por parte do CF ao RL, transformando-o numa espécie aniónica energeticamente estável de número par de eletrões, ao passo que o CF se converte numa forma cationica radicalar pouco reativa (esta transferência é tanto mais favorável quanto menor for o potencial de ionização do CF) ²⁹. No que concerne à PSPTE, ocorre transferência de um protão do CF para o RL (processo favorecido com grupo metoxi em *orto*), formando-se um anião que cede ainda um eletrão (presença de grupo NO₂ favorece), originando-se uma molécula radicalar estável ²⁹.

Relativamente à FQMT, este mecanismo é muito típico dos polifenóis, depende do potencial redutor dos CF e é catalisado por metais de transição como cobre, manganês ou cobalto ²⁹. Esta via AOX assume especial relevância no combate à formação de RL hidroxilo de *Fenton*, através da inibição da redução do Fe⁺³ (com formação de complexos) ²⁹.

1.4.1. Métodos de Avaliação da Atividade Antioxidante

De entre as metodologias disponíveis, mais uma vez ganham particular relevo as abordagens espectrofotométricas (ensaios colorimétricos e de fluorescência), por serem mais baratas, menos complexas, rápidas e de grande reprodutibilidade ³⁰. Existe uma panóplia de técnicas, devendo a escolha incidir sobre a estrutura e propriedades dos AOX, a sua solubilidade e coeficiente de partição ³⁰. No contexto deste trabalho importa, por agora e numa primeira instância, detalhar um pouco mais os ensaios envolvendo o RL, 2,2-difenil-1-picril-hidrazilo (DPPH) e o sistema β -caroteno/ácido linoleico ³⁰. Começando com o DPPH, trata-se de um radical bastante estável, solúvel em etanol, metanol ou misturas aquosas destes (formando uma solução violeta) ³⁰. Apresenta-se como um pó cristalino de cor escura, com absorção máxima entre os 515-520 nm e cuja atuação se deverá a uma abordagem de transferência de eletrões, podendo secundariamente ocorrer abstração de um átomo de hidrogénio das espécies AOX (Figura 3) ³⁰. Quando o DPPH é sequestrado, a solução torna-se incolor ou amarela-clara, permitindo esta mudança de absorção ótica, quantificar os radicais iniciadores existentes (que não foram consumidos) ³⁰. Estes resultados são, normalmente, expressos por intermédio do valor de concentração AOX efetiva necessária para reduzir a concentração inicial de DPPH em 50%, denominada EC₅₀ ou IC₅₀ ³⁰.

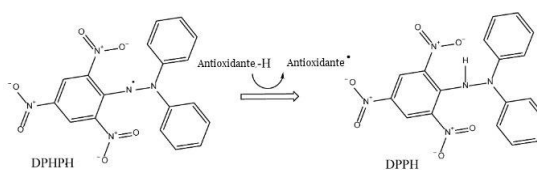


Figura 3 - Mecanismo simplificado das reações afetas ao ensaio do DPPH (retirado de 30)

De entre as limitações deste método, refira-se o facto de poder ser apenas aplicado em sistemas hidrofóbicos e de que a presença de bases de Lewis interfere na absorvância quando o sistema é exposto à luz, além da possível sobrestimação de resultados, decorrente da sobreposição de espectros com outras substâncias como as antocianinas ³⁰. Passando ao ensaio do sistema β -caroteno/ácido linoleico, este permite quantificar espécies pró-oxidantes e espécies AOX ³⁰. É uma técnica que oferece uma avaliação indireta da atividade AOX específica ao nível da anti peroxidação lipídica. Neste método, o ácido linoleico tende a formar radicais peróxido (por abstração inicial de um átomo de

hidrogênio) na presença de oxigênio e espécies reativas de oxigênio ³⁰. Esses radicais peróxido ao interagir com o β -caroteno oxidam-no (com perda das ligações duplas conjugadas e como tal dos cromóforos), havendo combinação das duas espécies e formação de um radical caroteno estável (Anexo 1.6) ³⁰. O resultado prático destas reações é que a concentração de β -caroteno vai diminuindo e com isso a cor amarela/alaranjada das soluções é também, gradualmente, perdida ³⁰. Este “branqueamento” é, de resto, assinalável espectralmente na faixa entre os 470-490 nm e permite o cálculo da atividade AOX ³⁰. Destacar ainda dois pontos, referindo, primeiramente, que este é um método com baixa reprodutibilidade, já que é bastante vulnerável aos efeitos do oxigênio, pH, temperatura e solventes, e ainda que nem sempre existe um comportamento linear entre a lipofilia dos AOX fenólicos e a sua atividade AOX ³⁰.

1.5. Aspectos taxonômicos e botânicos do gênero *Allium* e da espécie *Allium massaesylum*

O gênero *Allium*, pertencente à família *Amaryllidaceae* e subfamília *Allioideae*, agrupa 850 espécies bem disseminadas pelo hemisfério norte. Este gênero, reveste-se, portanto, de uma imensa diversidade, sendo inclusivamente portador de algumas das espécies mais antigas cultiváveis ³¹. Tratam-se de plantas herbáceas petaloides e perenes, cujas folhas são estreitas e paralelas e os caules rizomatosos ou bulbosos ³¹. As flores são, então petaloides, de inflorescências em umbela, geralmente com seis tépalas livres em dois verticilos e possuem seis estames que podem estar livres ou ligados, além de um ovário superior com até seis cristas ³¹.



Figura 4- Fotografias do autor da presuntiva espécie *Allium massaesylum*. À esquerda mostra-se um exemplar com identificação dos órgãos da planta, à direita realça-se o detalhe das inflorescências (6 cristas do ovário e os 6 estames)

As espécies de *Allium* são conhecidas pelo seu sabor acre/picante (servem como condimentos), tendo normalmente várias propriedades medicinais, ainda que existam espécies sobretudo ornamentais ³¹. Entre as espécies mais populares destacar *A. cepa*, *A.*

sativum, *A. ascalonicum*, *A. porrum* e *A. schoenoprasum* ³¹. Relativamente à espécie *A. massaesylum* (alho de Marrocos) (Figura 4) é também um geófito nativo da Península Ibérica e Marrocos, ocorrendo espontaneamente, quase em todo o território português, preferindo matos e terrenos incultos ³². As inflorescências são suportadas por um longo pedúnculo e partilham igualmente as características já supracitadas, sendo as seis pétalas de coloração branca com uma ténue risca rosa/arroxeadas, apresentando um pico de floração entre abril e junho ³². Os bolbos são de reduzida dimensão, possuindo um aspeto de miniatura das cebolas comuns, os quais juntamente com as folhas apresentam um odor parecido ao do alho. Possui unicamente um par de folhas.

1.6. Fitoquímica e Usos Fitoterápicos do Género *Allium*

A diversidade de compostos associados a este género é bastante rica e, por conseguinte, também a variedade de bioatividades tanto *in vivo* como *in vitro*, seja nas espécies cultiváveis ou silvestres. Um outro ponto interessante é que estes compostos se distribuem pelas diversas partes das plantas, desde bolbos, folhas, flores ou raízes. Etnofarmacologicamente há uma panóplia de usos que mostram evidências favoráveis na redução da incidência de carcinomas, ajudando a tratar até cancro prostáticos, colorretais, do estômago e mama, passando por outros usos, como antioxidante, anti-trombótico, antiasmático, antidiabético, fibrinolítico, anti-helmíntico, antisséptico, antibacteriano, anti-inflamatório, antiespasmódico, febrífugo, carminativo, hipoglicemiante, hipotensivo, antidispéptico, no tratamento da disenteria, imunoestimulante e hipocolesterolemizante ⁴.

Aprofundando um pouco mais a variedade fitoquímica (ver estruturas exemplo no Anexo 1.7), os compostos sulfurados são uma classe considerável deste género e que estão ligados ao combate contra microrganismos, prevenção do cancro, da diabetes e de outros problemas cardiovasculares. Por exemplo, em *A. cepa* são encontrados compostos organossulfurados (COS) como sulfeto de dialilo, sulfonato, alil-propil-dissulfeto ou sulfóxido de S-metil-L-cisteína, já em *A. sativum* abunda a alicina. Os sulfóxidos de cisteína, onde se inclui a aliina estão também presentes em muitas espécies e é a partir deste composto que após reação com aliinase, desencadeia o odor típico a alho ⁵. Destaque para os compostos tiopentil e tioetil presentes em *A. schoenoprasum* que possuem atividade AOX e antitumoral máximas ⁴. Relativamente aos CF, abundam os flavonoides (quercetina, kaempferol, miricetina, fisetina, morina) e os seus derivados flavonas (luteolina, apigenina, baicalina, crisoeriol), flavanois (catequina, epicatequina), flavanonas (naringenina, hesperidina) e antocianinas (encontradas sobretudo nas cebolas roxas, como cianidina e delphinidina), seguidos depois pelos ácidos fenólicos derivados do ácido hidroxibenzóico (ácido gálico, ácido siríngico, ácido protocatecuico, ácido *p*-hidroxibenzóico) e pelos derivados do ácido hidroxicinâmico (ácido cafeico, ácido

ferúlico, ácido p-cumárico) e, posteriormente, ainda pelos lignanos (laricineresinol, pinoresinol, matairesinol, secoisolariciresinol) ³³. De entre todos estes, destacar os flavonóis, que possuem uma atividade marcada enquanto anticancerígenos, antidiabéticos, hipolipemiantes, neuro e cardioprotetores, na anti-obesidade e ainda como agentes antimicrobianos ³³. Também os alcaloides estão presentes em várias espécies, tendo demonstrado atividade antimicrobiana, como é o caso do 2-(metilditio)piridina-N-óxido, 2-[(metiltiometil)ditio]piridina-N-óxido e do 2,2'-ditio-bis-piridina-N-óxido, isolados, de resto, em *A. stipitatum* ⁴. No seio destas espécies existe, igualmente, uma série de hidratos de carbono relevantes, capazes de estimular o sistema imunitário ⁴. Por exemplo, em *A. sativum* encontram-se açúcares redutores como glucose, frutose, sacarose e maltose, já em *A. porrum* foram identificados polissacáridos como o ácido glucorónico, galactose e ramnose ⁴. Muito embora as espécies de *Allium* possuam algumas saponinas triterpenoides, importa caracterizar melhor as saponinas/sapogeninas esteróides, enquanto um dos principais compostos do género, ainda que estas possam estar presentes em quantidades algo diminutas mas bastante diversificadas (a espécie *A. nutans* ganha maior destaque a este nível) ^{34,35}. A despeito de se encontrarem em quantidades mais modestas, estas saponinas apresentam sobretudo atividade antifúngica, citotóxica, antiespasmódica e hipocolesterolemiantes ³⁴. Podem ser divididas em três grupos, com base na estrutura da sapogenina: as derivadas do furostano (ex.:diosgenina, tigogenina, gitogenina, apigenina, aliogenina e β -clorogenina), espirostando (ex.: ceparósido C) e as de cadeia aberta/ colestânicas (ex.: aliosterol) ³⁴. Particularize-se que são as saponinas espirostandicas que estão correlacionadas com maior atividade citotóxica, antifúngica e cardioprotetora ³⁴. Tipicamente, as saponinas de *Allium* são monodesmosídicas (com uma única cadeia de açúcar, geralmente no carbono 3) ou bidesmosídicas (com dupla cadeia de açúcares), albergando unidades de glicose, ramnose, galactose, xilose ou arabinose ³⁴. As sapogeninas de espirostando são, essencialmente, monodesmosídicas ao passo que as furostânicas são bidesmosídicas ³⁴.

2. Material e Métodos

2.1. Colheita e Preparação das Plantas

As presuntivas plantas de *Allium massaessylum* foram colhidas no estado silvestre em Tondela, no decorrer dos meses de abril e junho de 2022, de acordo com o seu ciclo de vida. Assim, logo em abril, iniciou-se a colheita das flores (incluindo o pedúnculo) totalizando cerca de 1,5 kg, seguido da apanha das folhas (cerca de 1 kg) no final da floração, em maio, e mais tarde no início de junho, a recolha dos bolbos (cerca de 1 kg). Os pseudocaulos e as raízes foram descartados. Imediatamente após colheita, todas as

partes foram devidamente lavadas e colocadas a secar à temperatura ambiente, em local escuro e seco, durante pelo menos 2 meses. Excepcionalmente, os bolbos foram secos em estufa ventilada a 40°C por um período superior a 1 mês, dado o seu grande teor em água. Após secagem procedeu-se à moagem até se obter um pó relativamente grosseiro de cada parte da planta em estudo. Os bolbos (incluindo a casca) foram moídos num moinho de lâminas, controlando-se o calor libertado, para não degradar eventuais compostos termolábeis/voláteis.

2.2. Extração de Compostos Bioativos

A partir do pó obtido de cada parte da planta levou-se a cabo uma extração em banho de ultrassons, durante 1h a uma temperatura de 40°C, tendo-se usado uma proporção de 5 g de planta para cada 100 mL de solvente (mistura de etanol/água na proporção de 80:20 v/v). A mistura de solventes permite alargar o leque de metabolitos a extrair, evitando-se usar metanol, que é um solvente de maior toxicidade. Após este processo, procedeu-se à filtração a vácuo (usando um funil de Büchner) de cada um dos extratos líquidos, levando-se o filtrado ao evaporador rotativo a uma temperatura de 45°C para remover o excesso de solvente (sem deixar o solvente evaporar totalmente), concentrando os extratos. Transferiu-se, entretanto, o material remanescente para os respetivos *falcons*, os quais foram colocados numa estufa a 45°C até à obtenção do extrato seco. Todas as extrações foram feitas em duplicado, tendo-se obtido um extrato final seco por cada parte da planta (folhas, flores e bolbos), o que implicou a ressuspensão (com ajuda de um vortex) em metanol à concentração de 50 mg/mL (armazenou-se, entretanto, no frigorífico para os ensaios seguintes).

2.3. Determinação do Teor Total em Compostos Fenólicos

Para este ensaio tomou-se como referência os trabalhos já realizados por Luís Â. et al. para determinação do teor total em CF, baseados na técnica do RFC ³⁶. A prossecução desta determinação exige que, primeiramente, se elabore uma curva de calibração baseada num composto padrão, neste caso o ácido gálico. A dita curva (Anexo 1.8) foi determinada previamente a este trabalho, com base na preparação de soluções deste padrão em metanol nas seguintes concentrações em mg/L: 500, 400, 350, 325, 300, 250, 225, 200, 150, 125, 100 e 50 ³⁶. Detalhando agora a determinação do teor total em CF, esta obedeceu à preparação de três tubos de ensaio por cada extrato, nos quais se procedeu à adição de uma alíquota de 50µL da solução de extrato sólido, 450 µL de água destilada e 2,5 mL de RFC à concentração de 0,2 N (diluído em água destilada a partir de solução comercial) ³⁶. Após breve incubação destes tubos durante 5 min, foram adicionados 2 mL de carbonato de sódio à concentração de 75 g/L, deixando-se reagir em banho de água por 90 min e a uma temperatura de 30°C ³⁶. O branco foi elaborado

de modo idêntico aos referidos tubos, substituindo apenas a alíquota de 50 µL das soluções de extrato por 50 µL de metanol. Seguidamente, procedeu-se à medição de absorvâncias a 765 nm, tendo-se calculado a quantidade de CF totais a partir da curva de calibração supracitada, sendo os resultados expressos em miligramas de equivalentes de ácido gálico, por grama de extrato ³⁶. Denote-se, que no decurso das primeiras medições espectrofotométricas usando as soluções ressuspendidas à concentração de 50 mg/mL, se constatou que os valores lidos eram muito elevados e fora dos limites da lei de Beer, pelo que foi necessário preparar três novas soluções de extratos, mas com uma diluição de 10 vezes (concentração usada noutras determinações seguintes desta investigação) face à solução mãe. Por conseguinte, foram preparados novos tubos com a nova concentração cujos valores lidos foram já aceitáveis.

2.4. Determinação do Teor Total em Flavonoides

Nesta determinação seguiram-se, igualmente, os procedimentos de Luís Â. et al., tendo-se feito recurso da técnica de formação de complexos com AlCl₃ ³⁶. Para a prossecução dos trabalhos foi também necessário elaborar uma curva de calibração, que havia sido já encontrada previamente à presente investigação (Anexo 1.9) e usou como padrão a quercetina. Para este ensaio usaram-se, novamente, três tubos para cada extrato e em cada um deles foram pipetados 500 µL de solução metanólica de extrato à concentração de 5 mg/mL, 1,5 mL de metanol, 0,1 mL de solução aquosa de AlCl₃ a 10%, 0,1 mL de acetato de potássio (1 M) para tornar o meio básico e 2,8 mL de água destilada ³⁶. Foi também preparado o branco de modo análogo, substituindo os 500 µL de extrato por 500 µL de metanol. Reunidos todos os elementos nos tubos de ensaio, decorreram 30 min de reação à temperatura ambiente e com agitação intermitente, culminando o processo com as leituras das absorvâncias aos 415 nm ³⁶. O teor total flavonólico foi expresso em miligramas de QE, por grama de extrato ³⁶.

2.5. Determinação do Teor Total em Saponinas

A técnica adotada para quantificação encontra-se concretizada por Lim J. et al., a qual foi seguida em grande parte na presente investigação ³⁷. O ensaio em questão socorre-se das reações redox com as saponinas, decorrentes da adição de H₂SO₄ e ácido acético e da utilização de um padrão, neste caso OA (padrão comercial) ³⁷. Atendendo ao cariz desta técnica, foi necessário elaborar uma curva de calibração (Anexo 1.10), preparando-se soluções do referido padrão com as seguintes concentrações em µg/mL: 1000, 750, 500, 250, 100 e 50. Após cálculo das respetivas diluições (cálculo do volume de solvente e de solução mãe necessários para um volume final desejado de 5 mL), preparam-se 10 mL de uma solução metanólica de OA à concentração de 1 mg/mL (1000 µg/mL). Foram, assim, utilizados três tubos de ensaio (ensaio feito em triplicado), por

cada concentração de OA, onde se pipetaram, individualmente, 250 µL de cada solução metanólica às respectivas concentrações pretendidas e 1 mL de mistura de ácido acético glacial e H₂SO₄ à concentração de 1:1 (v/v) ³⁷. Tendo já em conta o volume necessário para a preparação posterior dos tubos das amostras, preparou-se uma solução de 50 mL de mistura destes dois ácidos (25 mL de ácido acético glacial e 25 mL de H₂SO₄). Os tubos foram seguidamente agitados no vortex e incubados durante 30 min num banho de água a 60°C ³⁷. O branco foi preparado substituindo os 250 µL de solução metanólica de OA por 250 µL de metanol. As medições de absorvância foram feitas em triplicado e a 527 nm ³⁷. A determinação do teor total de saponinas seguiu, exatamente, os mesmos moldes descritos para elaboração da curva de calibração, contudo, os 250 µL de solução metanólica de OA foram substituídos por 250 µL de cada extrato à concentração de 5 mg/mL. Os resultados foram apresentados em miligramas de equivalentes de ácido oleânico (OAE), por gramas de extrato ³⁷.

2.6. Determinação da Atividade Antioxidante

A caracterização da atividade AOX dos extratos teve por base a realização de dois ensaios, o do método do DPPH e o do sistema β-caroteno/ácido linoleico.

2.6.1. Método do DPPH

Para a execução deste método, teve-se novamente em conta os procedimentos já desenvolvidos por Luís Â. et al., embora com algumas adaptações ³⁶. Similarmente a outras técnicas, também esta exige a construção de uma curva de calibração usando diferentes concentrações de DPPH, contudo a presente investigação utilizou uma curva previamente elaborada (Anexo 1.11). Foram testadas cinco soluções de extrato metanólico a diferentes concentrações, nomeadamente: 50, 35, 25, 10 e 5 mg/mL. Atendendo a esta necessidade, o início dos trabalhos teve por base a preparação de três diluições (35, 25 e 10 mg/mL) a partir dos extratos metanólicos originais à concentração de 50 mg/mL de cada órgão da planta em estudo. Seguiu-se a preparação de três soluções de DPPH às concentrações de 0,2000, 0,1242 e 0,0800 mM, para um volume de 250 mL, tendo-se dissolvido, respetivamente, em metanol 19,7, 12,25 e 7,9 mg de DPPH ³⁶. Estando na posse de todas estas soluções, dispuseram-se dois tubos de ensaio por cada concentração de extrato, onde foram pipetados 3,9 mL de solução metanólica de DPPH (testando todas as concentrações de DPPH em séries de tubos distintas) e 100 µL de solução de extrato (testando-se, obviamente, todos os tipos de extrato em tubos diferenciados) ³⁶. Os tubos de controlo foram preparados similarmente aos tubos de amostra (preparou-se um tubo de controlo por cada concentração de DPPH), substituindo os 100 µL de solução de extrato por 100 µL de metanol. O branco consistiu apenas, na utilização de metanol. Imediatamente após pipetagem, os tubos foram

incubados durante 90 min no escuro, à temperatura ambiente ³⁶. Decorrido este tempo, a técnica culminou com a medição da absorvância a 517 nm de cada tubo, sendo a atividade sequestradora de radicais calculada a partir da seguinte expressão:

$$\text{I. } \% \text{ de inibição} = \frac{\text{Absorvância do controlo} - \text{Absorvância da Amostra}}{\text{Absorvância do controlo}} \times 100$$

Através de regressões lineares (Anexo 1.12), por análise dos valores obtidos da fórmula supracitada e das concentrações de extrato nas cuvets (usadas para a medição de absorvância) (Anexo 1.12), foram calculados os valores de IC₅₀ ³⁶. A partir destes valores e das concentrações de DPPH obtidas nas amostras dos tubos de controlo (calculadas a partir da equação da curva de calibração apresentada no Anexo 1.11), procedeu-se ainda à determinação do índice de atividade antioxidante (AAI), pela expressão:

$$\text{II. } AAI = \frac{[\text{DPPH amostra de controlo}]}{IC_{50}}$$

Para a interpretação dos resultados do AAI foi seguida a classificação proposta por Luís Â. et al., onde valores abaixo de 0,5 representam uma atividade AOX pobre, moderada para valores compreendidos entre 0,5 e 1,0, forte para valores entre 1,0 e 2,0 e ainda muito forte para valores acima de 2,0.

2.6.2. Método do Sistema β -caroteno/Ácido linoleico

A realização deste ensaio baseou-se no protocolo já descrito por Luís Â. et al., ainda que com algumas adaptações ³⁶. Para iniciar esta técnica foi necessário preparar 1 mL de solução clorofórmica de β -caroteno à concentração de 200 mg/mL. Seguidamente, foram preparadas as emulsões para o branco e para as amostras. Para o branco adicionaram-se 400 mg de Tween 40, 1000 μ L de clorofórmio e 40 μ L de ácido linoleico a um balão de fundo redondo, levando esta mistura ao evaporador rotativo durante 5 min a uma temperatura de 45°C, para evaporar o clorofórmio ³⁶. Ao resíduo resultante pipetaram-se, lentamente, 100 mL de água saturada com oxigénio, agitando-se vigorosamente para formar a emulsão ³⁶. A emulsão para as amostras foi preparada de forma semelhante, com a particularidade de que as quantidades de reagentes anteriormente especificadas foram adicionadas em dobro, dado que foram necessários 200 mL de emulsão e de que, ao contrário da emulsão do branco, esta teve a adição de 40 μ L da solução clorofórmica de β -caroteno (200 mg/mL), inicialmente preparada. Após estes passos, dispuseram-se dois tubos de ensaio para cada uma das concentrações dos extratos metanólicos, com as mesmas cinco concentrações do ensaio de DPPH, pipetando para cada um deles 5 mL da emulsão destinada às amostras e 300 μ L de extrato ³⁶. Por cada extrato de interesse foram efetuados dois ensaios em branco e de controlo, sendo que nos brancos se adicionou em cada tubo, 5 mL de emulsão elaborada para o branco e 300 μ L de metanol e nos controlos, 5 mL da emulsão dedicada às

amostras juntamente com 300 µL de metanol ³⁶. Completado todo este trabalho, os tubos foram agitados suavemente e submetidos durante 2h a um banho de água a 50°C, procedendo-se à leitura espectrofotométrica a 470 nm, findo este período ³⁶. Note-se que, por forma a calcular a atividade antioxidante, é necessário também efetuar leituras dos tubos de controlo e branco no tempo inicial (0 h), ou seja, antes de iniciar o referido banho de 2h ³⁶. A expressão que permite proceder a este cálculo é dada da seguinte forma:

$$III. \quad \% \text{ de Inibição} = \frac{Abs_{amostra}^{t=2} - Abs_{controlo}^{t=2}}{Abs_{controlo}^{t=0} - Abs_{controlo}^{t=2}} \times 100$$

Onde $Abs_{amostra}^{t=2}$ representa a absorvância da amostra após 2h de incubação, $Abs_{controlo}^{t=2}$ representa a absorvância do controlo após 2h de incubação e $Abs_{controlo}^{t=0}$ representa a absorvância inicial ³⁶. Calcularam-se também os valores de IC₅₀, recorrendo a curvas de calibração que relacionam as concentrações de extrato com a “% de Inibição” determinada em III (Anexo 1.13) ³⁶. Enfatizar ainda que, para efeitos de comparação posterior de resultados se tomou como padrão de referência um AOX sintético, mais concretamente o butil-hidroxi-tolueno (BHT) cuja análise gráfica fora já trabalhada em investigações prévias à presente ³⁶.

3. Resultados e Discussão

3.1. Rendimento e Processo de Extração

Pela análise da Tabela 1 verifica-se que o extrato com maior rendimento de extração foi o das folhas, ao passo que nos restantes extratos o rendimento foi mais baixo e semelhante. Estes dados permitem inferir, em teoria, que o extrato das folhas apresenta um maior potencial em termos de compostos bioativos. Para tentar justificar a diferença do rendimento do extrato de folhas em relação aos restantes extratos pode-se pensar, numa primeira análise, na homogeneidade/tenuidade do pó obtido após moagem.

Tabela 1 - Rendimentos de extração por extrato

Extrato	Rendimento de Extração Médio ± Desvio Padrão (%)
Folhas	13,12 ± 0,41
Bolbos	8,71 ± 0,75
Flores	8,71 ± 0,13

A este respeito, as folhas, visivelmente, formaram um pó relativamente mais fino e uniforme, o que, por conseguinte, deixa antever uma maior exposição aos solventes e maior vulnerabilidade celular aos ultrassons, potenciando a extração. Por outro lado, tendo em conta os solventes usados, sua proporção e o espectro de compostos que cada

um destes tem mais afinidade, é possível deduzir que as folhas sejam mais ricas em algum tipo de metabolito, comparativamente aos extratos de bolbos e flores (ou em última análise, estes dois extratos não serem portadores desse(s) composto(s)). Relativamente aos rendimentos obtidos, o valor correspondente ao extrato de bolbos apresentou um maior desvio padrão, possivelmente devido à formação de um agregado sólido bastante coeso no fundo dos tubos de ensaio, certamente devido à presença de moléculas polisacarídicas, o que dificultou a sua dissolução. Para efeitos de comparação com a técnica de extração utilizada e apesar das espécies envolvidas serem distintas desta investigação, estudos como o de Ioana et al. demonstraram consistentemente a inferioridade dos rendimentos obtidos na extração de bolbos usando percolação nas espécies *A. sativum* (1%), *A. cepa cv Aries red* (1,1%), *A. senescens* subsp. *montanum* (1,2%) e *A. ursinum* (1,5%)³⁸. Já Ahmad et al. durante extrações de bolbos de *A. sativum*, por Soxhlet, obtiveram um rendimento mais de duas vezes superior (19,6%), concluindo, inclusivamente, a superioridade deste método face à extração com água subcrítica (12,8%)³⁹. Alena et al. otimizaram a técnica de extração assistida por ultrassons, focada na espécie silvestre *A. ursinum*, concluindo que as condições de extração que forneceram rendimentos superiores de CF e flavonoides totais e melhor atividade AOX, foram uma temperatura de 80°C com etanol a 70%, durante 79,8 min, a uma potência ultrassónica de 20,06 W/L⁴⁰. No que concerne à extração de saponinas, a técnica assistida por ultrassons parece até ser mais eficiente que outros métodos tradicionais, no entanto como qualquer método, carece de otimização⁴¹. O tipo de otimização dependerá de cada espécie e, naturalmente, do tipo de material vegetal envolvido, o que na ausência de literatura sobre a presuntiva espécie *A. massaesylum* dificultou a seleção do método. He et al. descreveram uma técnica de extração otimizada para saponinas esteroides de rizomas de *Polygonatum kingianum*, usando ultrassons⁴². Refira-se que embora esta seja uma espécie díspar das elencadas até aqui, partilha alguns tipos de saponinas esteroides com as espécies de *Allium*, como a diosgenina ou dioscina⁴². He et.al concluiu, portanto, que o maior rendimento de extração obedeceu à utilização de uma proporção líquido-sólido de 10:1 (mL/g), com etanol a 85% (v/v), uma temperatura de 50°C e um tempo de sonicação de 75 min, durante três ciclos de extração⁴².

Terminar esta discussão, levantando ainda a hipótese dos bolbos poderem não ter sido colhidos na altura correta, isto é, talvez o ideal tivesse sido analisar os bolbos sem que antes se tivessem cortado, precocemente, as partes aéreas. Isto implicaria analisar os diferentes órgãos da planta em anos distintos.

3.2. Determinação do Teor Total em Compostos Fenólicos

Neste ensaio o extrato de flores revelou-se superior aos restantes, mais concretamente, cerca de 4,5 vezes superior ao extrato dos bolbos e 1,35 vezes superior ao

extrato de folhas, como se pode observar na Tabela 2. Por seu turno, o extrato de bolbos revelou-se o mais pobre.

Tabela 2 - Teor total em compostos fenólicos por extrato

Extrato	Teor Médio de CF ± Desvio Padrão (mg GAE /g extrato seco)
Folhas	47,40 ± 1,84
Bolbos	14,00 ± 1,01
Flores	63,80 ± 7,07

Comparar os resultados obtidos neste e nos ensaios que se seguem é deveras complicado e, certamente, existirá um enviesamento significativo, desde logo, porque mediante a literatura disponível, as técnicas de extração e outros procedimentos experimentais não são exatamente iguais aos adotados neste trabalho, nem tão pouco as plantas foram colhidas na mesma região geográfica ou nas mesmas condições. Olhando para um estudo que procurou extensivamente, num vasto leque de espécies de *Allium* (usando as partes aéreas antes da floração) oriundas de diversos países, quantificar o total de CF (usando o método do RFC) e caracterizar a atividade antioxidante, constata-se que as espécies de *A. cepa* e *A. ramosum* foram as que apresentaram maior teor de CF ⁴³. Assefa et al., encontraram, assim, um valor de 22,19±0,70 µg GAE/mg de amostra (22190 µg/1000 mg) para *A. cepa* e de 19,71±0,11 µg GAE/mg de amostra (19710 µg/1000 mg) para *A. ramosum* (espécie recolhida também em estado silvestre) ⁴³. Sucede assim, que a espécie alvo da presente investigação superou largamente estes valores, tendo o extrato de folhas apresentado um valor de 47400 µg/1000mg de extrato seco, isto é, um valor cerca de 2,14 vezes superior ao extrato de *A. cepa* e de cerca de 2,4 vezes superior ao extrato de *A. ramosum*. Note-se que, contrariamente à presente investigação, deduz-se do estudo de Assefa et al. que terão sido usados os pseudocauls para obtenção dos extratos, o que atribui ainda um maior significado ao teor de CF do extrato de folhas, que mesmo não incluindo este órgão, superou as espécies já citadas. Comparando ainda no mesmo estudo a parte aérea da melhor amostra de *A. sativum*, encontra-se um valor de 6700 µg/1000mg de extrato seco, ou seja um valor cerca de 7,07 vezes inferior ao encontrado no extrato de folhas ⁴³. Relativamente aos bolbos, a partir dos trabalhos com espécies silvestres de *Allium* de Rocchetti et al. facilmente se conclui que considerando as espécies silvestres, esta não é a mais abundante a este nível, tendo, por exemplo, os bolbos de *A. scabriflorum* apresentado um teor total em CF de 30,75 mg GAE /g extrato (mais do dobro do teor encontrado), podendo-se equiparar à espécie *A. hirtovaginatam* ⁴⁴. Já Mardani et. al apresentaram teores para os bolbos de *A. cepa* (variedade roxa) superiores ao extrato de bolbos estudado em cerca de 13,92 vezes

(194,87 mg GAE /g matéria seca) ou outras mais modestas, como a cebola branca com apenas 65,25 mg GAE/g matéria seca (valor cerca de 4,7 vezes superior ao da Tabela 2)⁴⁵. Neste estudo, a quantificação do total fenólico não teve por base os pseudocaules, porém, repare-se que nem mesmo somando o total fenólico dos três extratos (125,2 mg GAE/g de extrato) se consegue obter um valor próximo da quantidade presente nos bulbos de cebola roxa. Por fim, tecer algumas considerações sobre o extrato de flores, começando por desmistificar que a pigmentação mais viva/colorida não traduz, necessariamente, um maior teor em CF. Esta conclusão é atestada por EMIR et al., onde o teor total fenólico das flores da espécie *A. sphaerocephalon* (de tonalidade lilás) se revelou inferior em cerca de 4,30 vezes ao teor da espécie aqui investigada, que não é tão colorida⁴⁶. Nencini et al. avaliaram também três espécies silvestres (*A. neapolitanum* Cyr, *A. roseum* L. e *A. subhirsutum* L.) e endêmicas em Itália, tendo concluído que os maiores teores de CF foram encontrados, justamente, nas flores, o que é concordante com esta investigação⁴⁷. De entre as espécies testadas, o valor mais elevado foi 0,70 mg GAE/g de matéria fresca em *A. neapolitanum* Cyr⁴⁷. Emir et al. e Kucekova et al. caracterizaram o perfil fenólico das flores silvestres de *A. atrovioleceum* Boiss e *A. schoenoprasum*, mostrando teores totais inferiores aos apresentados na Tabela 2, em cerca de 1,89 e 3,49 vezes, respectivamente^{48,49}. Mais uma vez, embora existam nestes estudos várias diferenças metodológicas, é possível de algum modo, inferir que o extrato de flores aqui investigado aparenta ser até bastante rico no seio das espécies silvestres⁴⁷.

3.3. Determinação do Teor Total em Flavonoides

Tendo por base o papel singular dos flavonoides enquanto AOX e sabendo que são o principal grupo de CF no género *Allium*, procedeu-se a esta determinação, cujos resultados se encontram na Tabela 3. Neste ensaio, o extrato que revelou maior conteúdo de flavonoides foi o das folhas, seguido do das flores (cerca de 1,23 vezes inferior) e dos bulbos (19,95 vezes inferior e por isso extremamente pobre).

Tabela 3 - Teor total em flavonoides por extrato

Extrato	Teor Médio de Flavonoides ± Desvio Padrão (mg QE /g extrato seco)
Folhas	8,38 ± 1,11
Bolbos	0,42 ± 0,13
Flores	6,80 ± 0,86

Ao nível dos bulbos os resultados deste estudo parecem ser consentâneos com os valores que Rocchetti et al. apresentaram sobre outras espécies silvestres, sendo todos

relativamente baixos. De entre as nove espécies testadas todas foram superiores, destaque-se *A. scabriflorum* que apresentou o valor máximo, mais concretamente 10,25 mg QE /g extrato (cerca de 24,40 vezes superior à espécie aqui investigada). Ainda comparativamente aos bolbos de *A. cepa*, as quantidades de flavonoides de algumas destas espécies silvestres são bastante residuais. Repare-se que no estudo de Mardani et al. somente a camada mais externa dos bolbos de *A. cepa* supera logo os valores totais dos bolbos inteiros de algumas espécies silvestres, tendo sido encontrado um teor em flavonoides de 1,92 mg QE/g de matéria seca na cebola roxa ⁴⁵. No que toca às folhas, esta espécie parece não ser a mais pobre dentro das silvestres, isto porque se se olhar de novo aos dados de Rocchetti et al., verifica-se que com exceção de *A. scabriflorum*, quase a totalidade das espécies possui teores totais de flavonoides na parte aérea inferiores ao extrato de folhas aqui visado (ou seja, as flores *per se* conseguem superar todo o conjunto aéreo destas espécies) ⁴⁴. Todavia, claramente também não é das espécies mais ricas, o que é comprovado por Sinaga et al. onde após avaliação das folhas da espécie *A. schoenoprasum* L. (obtida em condição não silvestre), foi encontrado um valor de 34,64 mg QE/g extrato, isto é, um valor superior em cerca de 4,13 vezes ⁵⁰. Voltando agora o foco para o extrato de flores, a mesma conclusão já evidenciada anteriormente na discussão de resultados sobre a cor das flores é aplicável aqui, visto que a mesma espécie (*A. sphaerocephalon*) não apresentou um teor de flavonoides superior ($1,56 \pm 0,81$) mg QE/g extrato) à espécie estudada, apesar da sua tonalidade lilás (que poderia fazer suspeitar de um maior teor em antocianinas) ⁴⁶. A partir do mesmo estudo de EMIR et al. conclui-se, desde logo também, que existem espécies ainda menos ricas em flavonoides nas flores, não sendo, portanto, a mais pobre dentro das silvestres ⁴⁶. Outras espécies silvestres revelaram-se inferiores, como *A. paniculatum* subsp. *villosulum* (cerca de 2,35 vezes inferior) salientando que o rendimento de extração destas flores foi bastante superior (19,12%) face à espécie aqui analisada (8,71%) ou também *Allium ampeloprasum* L, inferior em cerca de 3,82 vezes e cujo rendimento de extração das flores foi ainda mais generoso (27,31%) ^{51,52}.

Para concluir esta análise, atendendo a que um dos tipos de flavonoides mais comuns no género *Allium* são as flavanonas e tendo também em conta que o método usando ALCL₃ não consegue quantificar estes compostos da melhor forma, é possível suspeitar que o total de flavonoides possa estar abaixo da realidade ^{20,33}.

3.4. Determinação do Teor Total em Saponinas

A partir deste ensaio, constata-se que o teor de saponinas não é muito distinto entre os diferentes extratos, e que o mesmo é consistentemente pobre, como mostram os resultados apresentados na Tabela 4. O extrato de bolbos, ainda assim, revelou um valor ligeiramente superior, tendo o extrato de flores sido o mais pobre de todos.

Tabela 4 - Teor total em saponinas por extrato

Extrato	Teor Médio de Saponinas ± Desvio Padrão (mg OAE /g extrato seco)
Folhas	0,55 ± 0,107
Bolbos	0,56 ± 0,105
Flores	0,41 ± 0,004

Iniciar, precisamente, esta discussão referindo que contrariamente à revisão de Lanzotti, o maior teor de saponinas não foi encontrado nas flores mas sim nos bolbos ³⁵. Começar também por notar, que os autores que se debruçaram sobre as saponinas das espécies de *Allium* são escassos e que os que estudaram as flores ainda mais raros são, pelo que não é fácil encontrar estudos cujas condições experimentais fossem mais idênticas às utilizadas. Ainda assim, Rhetso et al. debruçaram-se sobre as folhas e bolbos da espécie *Allium chinense* G. Don, tendo encontrado um total de 375,000 e 163,750 mg equivalentes de quillaia/g de extrato, respetivamente ⁵³. Estes valores são muito generosos e tornam o teor de saponinas dos extratos homólogos nesta investigação muito residuais. De qualquer modo, não pode deixar de ser sublinhado que o padrão utilizado por Rhetso et al. não foi OA, muito embora o extrato de quillaia compreenda uma série de saponinas triterpenoides, sendo este um ponto de similitude, dado que o padrão de OA é também uma saponina triterpenoide. Num outro estudo com *A. nigrum*, usando a diosgenina como padrão, Mostafa et al. encontraram também valores bastante mais significativos (expressos em mg de equivalentes de diosgenina/g de matéria seca), particularmente nas raízes 19,38, seguido de 15,65 nos bolbos e 10,48 nas folhas ⁵⁴.

Tecendo agora algumas considerações metodológicas, num estudo divulgado já após o delineamento do método aqui executado, Le Bot et al. concluíram que o método de quantificação baseado nas reações da vanilina e H₂SO₄ (note-se que o método que foi utilizado é uma variação deste último) não é específico para saponinas esteroides, tendo desenvolvido uma técnica mais sensível para ambos os tipos, descrita sucintamente na subsecção 1.4.1 ²⁷. Perante isto, levanta-se a questão se o que realmente se quantificou não terão sido essencialmente saponinas do tipo triterpenoide, o que a ser verdade se coadunaria com a fitoquímica geral do género *Allium*, já que as saponinas mais abundantes são as esteroides. Refira-se ainda, que a curva de calibração obtida para o OA (Anexo 1.10) se pautou por um coeficiente de correlação algo baixo, o que pode ter influenciado os resultados.

3.5. Determinação da Atividade Antioxidante – Método do DPPH

A partir deste ensaio, cujos resultados se podem observar na Tabela 5, verifica-se que a capacidade antioxidante destes extratos não é brilhante, tendo-se mostrado pobre em

todos os extratos. Factualmente, apenas o extrato de flores se destaca mais um pouco, o que de resto, era já de algum modo previsível, dado que foi também este extrato que apresentou maior teor total de CF, que como está descrito são compostos com reconhecida atividade AOX. O que se acaba de evidenciar é comprovado tanto pelo facto do extrato de flores ter apresentado o menor valor de IC₅₀ (0,28 ± 0,11 mg/mL), como pelo valor de AAI ter sido superior a todos os restantes (0,21 ± 0,05). A partir dos valores de AAI constata-se que a atividade AOX das folhas e dos bolbos é cerca de 2,33 e 5,25 vezes inferior, respetivamente. Logicamente, isto permite afirmar que os bolbos são o extrato que apresentou pior desempenho AOX neste ensaio (situação corroborada também pelo maior valor de IC₅₀ encontrado em todo o ensaio: 1,19 ± 0,26 mg/mL).

Tabela 5 - Ensaio do DPPH (resultados médios, por extrato, após avaliação das três concentrações de DPPH)

Extrato	IC₅₀ mg/mL (média + desvio padrão)	AAI (média + desvio padrão)	Classificação qualitativa de AAI
Folhas	0,58 ± 0,11	0,09 ± 0,02	Pobre
Bolbos	1,19 ± 0,26	0,04 ± 0,005	Pobre
Flores	0,28 ± 0,11	0,21 ± 0,05	Pobre

Do ponto de vista colorimétrico observou-se que a mudança de cor do roxo para o amarelo foi sempre mais significativa para maiores concentrações de extrato, o que embora pareça óbvio, confirma a pobre capacidade antioxidante destes extratos, visto que se esta fosse intensa, ter-se-ia, provavelmente, tido mudanças de cor mais significativas para concentrações de extrato mais baixas. No caso das folhas esta mudança só foi mais assinalável para as concentrações de 0,1242 mM e 0,08 mM de DPPH. Já nas flores observou-se mudança de cor para todas as concentrações de DPPH testadas. Tanto no caso das folhas como das flores, as concentrações de extrato de 5 mg/mL e 10 mg/L não apresentaram qualquer mudança de cor. O extrato de bolbos nem tão pouco desencadeou mudança genuína de coloração para as diferentes concentrações, quer de DPPH quer de extrato.

Passando agora a um contexto mais comparativo, destacar, por exemplo, o estudo de Kim et al. onde se pode verificar que basta considerar o extrato de casca de *A. cepa* para se encontrar um IC₅₀ mais baixo (0,954 mg/mL) que o extrato de bolbos aqui investigado⁵⁵. O mesmo não se pode afirmar em relação à totalidade do bolbo de *A. cepa*, cujo IC₅₀ (0,043 mg/mL) se revelou muito melhor (27,67 vezes inferior) que o extrato de bolbos aqui investigado (note-se, inclusivamente, que para a determinação do IC₅₀ dos bolbos de *A. cepa* o autor usou uma concentração (1 mM) de DPPH bem superior às utilizadas nesta investigação)⁵⁶. Repare-se igualmente, que o extrato da dita casca não

consegue ter um IC₅₀ mais favorável que o extrato de folhas ($\approx 1,64$ vezes inferior) ou de flores ($\approx 3,41$ vezes inferior). Comparando os resultados com Lu et al. num ensaio cuja concentração de DPPH foi 0,1 mM, os bolbos de *A. sativum* (variedade de casca branca e espécie não silvestre) revelaram um IC₅₀ de 1,12 mg/mL, valor muito semelhante ao encontrado no extrato de bolbos aqui analisado, com um IC₅₀ médio de 1,19 mg/mL e um IC₅₀ médio de cerca de 1,10 mg/mL (avaliando unicamente a capacidade AOX numa concentração de 1,1242 mM)⁵⁷. De facto, à luz do estudo de Lu et al., o melhor alimento funcional envolvendo *A. sativum* e que supera o extrato de bolbos investigado é o alho negro (resultante da exposição dos dentes de alho a temperaturas e humidade controladas) com um valor de IC₅₀ de 0,63 mg/mL (valor entre 1,89 a 1,74 vezes inferior)⁵⁷. Pegando novamente nos estudos de Nencini et al. e comparando os seus valores com os extratos de folhas e de flores, nenhuma das espécies silvestres testadas apresentou valores de IC₅₀ mais relevantes. O extrato de Nencini et al. com IC₅₀ mais baixo foi o das flores de *A. roseum* L. no entanto, mostrou-se, ainda assim, cerca de 3,48 vezes mais elevado que o extrato de flores aqui investigado. Um apontamento curioso é que de entre as três espécies silvestres testadas por Nencini et al., duas delas apresentaram o valor de IC₅₀ mais baixo, justamente, nos extratos de flores, o que parece ser consentâneo com este estudo, já que as flores foram também o melhor extrato⁴⁷. Já ao nível das folhas, o extrato mais interessante foi encontrado, igualmente, em *A. roseum* L., ainda que se tenha pautado por um valor de IC₅₀ superior em cerca de 5,3 vezes ao valor apresentado na Tabela 5, para as folhas. De referir também, que Nencini e seus colaboradores testaram os extratos apenas para uma concentração de DPPH (0,1 mM), pelo que se quiser comparar de forma mais próxima os resultados, pode-se recorrer aos valores de IC₅₀ determinados para os extratos das flores e das folhas à concentração de 0,1242 mM (concentração mais próxima investigada)⁴⁷. Apesar disto, percebe-se que, no caso das flores de *A. roseum*, a diferença não é significativa, passando o valor a ser cerca de 3,61 vezes mais elevado (ao invés das 3,48 vezes), ao passo que nas folhas a diferença se acentua um pouco, passando para um valor de cerca de 6,70 vezes superior.

Após todas as comparações acima, percebe-se que embora esta espécie possa não possuir uma capacidade AOX extraordinária, não é, de acordo com este ensaio, seguramente, das mais insatisfatórias.

3.6. Determinação da Atividade Antioxidante – Método do Sistema β -caroteno/Ácido linoleico

Comparativamente ao ensaio de DPPH, este teste veio demonstrar uma capacidade AOX dos diferentes extratos ainda mais diminuta (Tabela 6), muito embora sejam ensaios distintos. O melhor extrato foi o das folhas, seguido das flores (com IC₅₀ cerca de 1,9 vezes superior) e dos bolbos (com IC₅₀ cerca de 85,29 vezes superior). Tendo por base

o padrão de BHT, que é um AOX sintético potente ao nível da peroxidação lipídica e cujo valor de IC₅₀ encontrado foi 0,07395 ± 0,00617 mg/mL, conclui-se que a atividade dos extratos em estudo provou ser muito residual *in vitro*. Observe-se, portanto, que face ao BHT, o extrato de folhas apresentou um valor de IC₅₀, cerca de 243,8134 vezes superior, o das flores cerca de 458,6883 vezes superior e o dos bolbos cerca de 20793,9148 vezes superior (isto foi bem visível, já que quase todos os tubos referentes aos bolbos perderam a coloração laranja original, e os que mantiveram algum laranja foi em tons muito suaves). Tanto nas folhas como nas flores os tubos só conservaram maior tonalidade laranja, visivelmente, a partir de concentrações de 25 mg/mL de extrato. Uma vez que o extrato de folhas se mostrou o mais rico em flavonoides e o segundo melhor em CF, é possível sugerir que a atividade AOX neste ensaio se deva em maior grau aos flavonoides, e/ou presumivelmente aos COS (não quantificados nesta investigação).

Tabela 6 - Resultados do ensaio pelo método do sistema β-caroteno/ácido linoleico

Extrato	IC ₅₀ mg/mL (média + desvio padrão)
Folhas	18,03 ± 0,35
Bolbos	1537,71 ± 472,45
Flores	33,92 ± 3,09

Olhando ao Anexo 1.13, percebe-se também que os coeficientes de correlação das curvas de ajuste, no caso das flores, possuem valores baixos, fruto da eliminação das absorvâncias para as concentrações de 5 e 10 mg/mL, já que eram pontos não admissíveis de acordo com a lei de Beer, muito devido à insignificante capacidade AOX mostrada. Algo semelhante se passou com o extrato de bolbos, que embora tenha tido um coeficiente de correlação aparentemente melhor, não tem grande significado, dado que foi necessário eliminar ainda mais pontos.

Tentando agora estabelecer alguns racionais comparativos com outras espécies, começar por referir que a literatura pareceu ser muito escassa e poucos autores utilizam este método para avaliação da atividade AOX nas espécies de *Allium*, sendo que dos que utilizam não expressam resultados em IC₅₀. Num estudo conduzido por García-Herrera et al., usando um extrato das partes comestíveis (isto é, os bolbos juntamente com os pseudocaules) de *A. ampeloprasum* L. (espécie silvestre) foi encontrado um valor de IC₅₀ mais baixo que o exposto para o extrato de bolbos na Tabela 6, mais concretamente 1,66 mg/mL⁵⁸. Mesmo não havendo literatura disponível para comparações entre espécies, parece claro, que esta espécie está muito longe de ter qualquer tipo de destaque no seio do género *Allium*, a respeito do combate à peroxidação lipídica. De qualquer modo, atendendo à baixa reprodutibilidade deste método e para comprovar estes resultados

(até porque eles são muito elevados), talvez se pudesse recorrer ainda a um outro ensaio, mais concretamente ao ensaio das espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBA-TBARS), capaz de avaliar também a atividade AOX em lípidos (especialmente nos insaturados) ³⁰.

4. Conclusão

Esta investigação pode muito bem constituir a primeira caracterização preliminar do potencial bioativo e perfil fitoquímico da espécie *A. massaessylum* (identificação botânica a realizar ainda). De um ponto de vista fitoquímico, conclui-se que o maior rendimento de extração das folhas acabou por não refletir um maior teor de metabolitos quantificados, já que as flores demonstraram ser mais ricas em compostos fenólicos e o total do conjunto saponinas/compostos fenólicos das folhas, não supera este valor. Este facto deixa antever que, provavelmente, as folhas possuirão um teor elevado de um outro tipo de metabolitos, quiçá os compostos organossulfurados, por ser um dos grupos de compostos mais abundantes no género *Allium*. A respeito da quantificação total dos compostos fenólicos e flavonoides, referir que os valores obtidos se encontram na mesma gama de valores de outras espécies silvestres, ainda que possam não ser extraordinários. O valor total de CF mais elevado foi obtido a partir do extrato de flores, sendo de realçar, que no seio das várias espécies silvestres comparadas, as flores aqui investigadas apresentaram sempre um teor superior em CF e flavonoides. Em matéria de flavonoides o valor mais elevado identificado foi no extrato de folhas, ainda que se tenha provado haver outras espécies silvestres bastante superiores. Efetivamente, no que toca ao extrato de folhas, há só a salientar o facto do teor de CF encontrado ser superior a espécies sobejamente conhecidas e até, há muito utilizadas em nutracêuticos (entenda-se *A. sativum* e *A. cepa*). O extrato de bolbos destacou-se pela negativa em ambas as quantificações, tendo apresentado sempre os teores mais baixos. Em relação à quantificação das saponinas, os valores encontrados foram muito pobres, sendo que este foi o único ensaio em que bolbos apresentaram uma curtíssima vantagem sobre os outros extratos. Foi ainda avaliado o potencial antioxidante, tendo os dois ensaios apresentado valores algo díspares, mas concordantemente pobres. Se por um lado o ensaio do DPPH mostrou valores de IC₅₀ relativamente melhores (especialmente as flores) para os diferentes extratos, superando ou equiparando-se a outros valores de várias espécies silvestres ou até mesmo, novamente, a espécies mais comuns como *A. sativum* (caso do extrato de bolbos), por outro, o ensaio do sistema β -caroteno/Ácido linoleico revelou valores de IC₅₀ muito elevados (destacando-se mais favoravelmente o extrato de folhas). Conclui-se a partir destes resultados que o principal alvo dos metabolitos antioxidantes nestes extratos não são os RL resultantes da peroxidação lipídica o que, por exemplo, pode significar uma menor proteção das membranas plasmáticas ou maior oxidação do

colesterol LDL.

Como perspectivas futuras, começar por referir que seria interessante, à luz do teor total de saponinas encontrado na investigação de Mostafa et al., proceder à avaliação do potencial das raízes, mas também eventualmente dos pseudocaules, conseguindo-se uma quantificação fitoquímica geral mais precisa de toda a planta. Também seria relevante compreender se o momento de colheita dos bolbos influenciaria ou não os resultados, devendo-se para isto proceder a novas extrações. Mediante as técnicas de extração elaboradas por outros autores e otimizadas para os diferentes metabolitos (entretanto expostas ao longo da discussão), seria pertinente tentar reproduzi-las ou testar outras técnicas como a extração por Soxhlet, apurando se de facto os rendimentos de extração e teores totais de metabolitos seriam beneficiados. Tendo por base as conclusões acima retiradas sobre os rendimentos de extração, parece evidente, que a quantificação dos compostos organossulfurados e alcaloides, seja também relevante para que melhor se possa compreender e caracterizar fitoquimicamente esta espécie. Aliás, a quantificação destes compostos poderá ajudar a traçar melhor o perfil bioativo. Ainda dentro do campo das quantificações, no que diz respeito às saponinas, parece importante esclarecer se o novo método desenvolvido por Le bot et al. (envolvendo H_2SO_4 e *p*-anisaldeído) para quantificação mais sensível de ambos os tipos de saponinas, poderia trazer novas conclusões. De modo análogo e atendendo às limitações do método envolvendo $AlCl_3$ na quantificação de alguns flavonoides, a realização de outro ensaio, usando borohidreto de sódio/cloranil, seria útil para contrastar resultados ²⁰. Por forma também a averiguar melhor a capacidade antioxidante desta espécie e comparar resultados, seria útil a realização de novos ensaios, como o já referido TBA-TBARS ou também o *CUPric Reducing Antioxidant Capacity* (CUPRAC), sendo este último um ensaio mais sensível que o ensaio do DPPH, capaz de simular melhor o ambiente fisiológico ³⁰. Para que melhor se possa definir o potencial bioativo desta espécie, serão também necessários novos ensaios nos campos da microbiologia (não esquecer o potencial antimicrobiano dos compostos organossulfurados e alcaloides de *Allium*, incluindo os seus óleos essenciais) e quiçá até, estudos *in vitro* e *in silico* (*docking* molecular) dedicados à inibição de enzimas fortemente implicadas na patogénese de determinadas doenças como, por exemplo, a diabetes mellitus (α -glicosidase), alzheimer (colinesterases), Parkinson (tirosinase), etc. ⁵².

Em suma, o que fica plasmado deste estudo preliminar é que os órgãos que demonstraram maior relevância fitoquímica e bioativa foram as folhas e as flores, muito embora o seu potencial pareça não ser brilhante. De qualquer modo, para que se possa sentenciar completamente um fraco potencial ou maior irrelevância para uso medicinal,

serão necessários outros ensaios que esclareçam não só, determinadas incertezas que restam, mas que acrescentem informação mais aprofundada, específica e diversificada.

5. Referências

1. Dincheva I, Badjakov I, Galunska B. New Insights into the Research of Bioactive Compounds from Plant Origins with Nutraceutical and Pharmaceutical Potential. *Plants - MDPI*. 2023;12(2):258. doi:10.3390/plants12020258
2. Menezes R. *Da História da Farmácia e dos Medicamentos.*; 2004.
3. Sarker SD. Pharmacognosy in modern pharmacy curricula. *Pharmacogn Mag*. 2012;8(30):91. doi:10.4103/0973-1296.96545
4. Najeebullah S, Shinwari Z, Jan S, Khan I, Ali M. Ethno medicinal and phytochemical properties of genus *Allium*: a review of recent advances. *Pakistan J Bot*. 2020;53(1):1–10. doi:10.30848/PJB2021-1(34)
5. Barnes J. *Trease and Evans' Pharmacognosy*. 16ª edição. Saunders Elsevier; 2009. doi:10.1111/j.2042-7166.1999.tb01062.x
6. Erb M, Kliebenstein DJ. Plant Secondary Metabolites as Defenses, Regulators, and Primary Metabolites: The Blurred Functional Trichotomy. *Plant Physiol*. 2020;184(1):39–52. doi:10.1104/PP.20.00433
7. Nawrot-Chorabik K, Sulkowska M, Gumulak-Wołoszyn N. Secondary Metabolites Produced by Trees and Fungi: Achievements So Far and Challenges Remaining. *Forests*. 2022;13(8):1338. doi:10.3390/f13081338
8. Twajj BM, Hasan MN. Bioactive Secondary Metabolites from Plant Sources: Types, Synthesis, and Their Therapeutic Uses. *Int J Plant Biol*. 2022;13(1):4–14. doi:10.3390/ijpb13010003
9. Patra A, Abdullah S, Pradhan RC. Review on the extraction of bioactive compounds and characterization of fruit industry by-products. *Bioresour Bioprocess*. 2022;9(1):14. doi:10.1186/s40643-022-00498-3
10. Azmir J, Zaidul ISM, Rahman MM, et al. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *J Food Eng*. 2013;117(4):426–436. doi:https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014
11. Albuquerque BR, Heleno SA 8., Oliveira MBPP, Barros L, Ferreira ICFR. Phenolic compounds: current industrial applications, limitations and future challenges. *Food Funct*. 2021;12(1):14–29. doi:10.1039/DoFO02324H
12. Lin D, Xiao M, Zhao J, et al. An Overview of Plant Phenolic Compounds and Their Importance in Human Nutrition and Management of Type 2 Diabetes. *Mol*

- *MDPI*. 2016;21(10):1374. doi:10.3390/molecules21101374
13. Mamari HH Al. Phenolic Compounds: Classification, Chemistry, and Updated Techniques of Analysis and Synthesis. Em: Badria FA, ed. *Phenolic Compounds - Chemistry, Synthesis, Diversity, Non-Conventional Industrial, Pharmaceutical and Therapeutic Applications*. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.98958
 14. Al-Mamary MA, Moussa Z. Antioxidant Activity: The Presence and Impact of Hydroxyl Groups in Small Molecules of Natural and Synthetic Origin. Em: Waisundara V, ed. *Antioxidants - Benefits, Sources, Mechanisms of Action*. IntechOpen; 2021. doi:10.5772/intechopen.95616
 15. Lattanzio V. Phenolic Compounds: Introduction. Em: *Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes*. ; 2013:1543–1580. doi:10.1007/978-3-642-22144-6_57
 16. de la Rosa LA, Moreno-Escamilla JO, Rodrigo-García J, Alvarez-Parrilla E. Chapter 12 - Phenolic Compounds. Em: Yahia EMBT-PP and B of F and V, ed. *Postharvest Physiology and Biochemistry of Fruits and Vegetables*. 1ª edição. Woodhead Publishing; 2019:253–271. doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813278-4.00012-9
 17. Munteanu IG, Apetrei C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7):3380. doi:10.3390/ijms22073380
 18. Doloking H, Mukhriani M, Tahar N, Ningsi S. Flavonoids: A Review On Extraction, Identification, Quantification, and Antioxidant Activity. *ad-Dawaa J Pharm Sci*. 2022;5(1):26–51. doi:10.24252/djps.v5i1.29329
 19. Shraim AM, Ahmed TA, Rahman MM, Hijji YM. Determination of total flavonoid content by aluminum chloride assay: A critical evaluation. *LWT*. 2021;150:111932. doi:https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111932
 20. Malta LG, Liu RH. Analyses of Total Phenolics, Total Flavonoids, and Total Antioxidant Activities in Foods and Dietary Supplements. Em: *Encyclopedia of Agriculture and Food Systems*. ; 2014:305–314. doi:10.1016/B978-0-444-52512-3.00058-9
 21. Perveen S. Introductory Chapter: Terpenes and Terpenoids. Em: Perveen S, Al-Taweel A, eds. *Terpenes and Terpenoids*. IntechOpen; 2018. doi:10.5772/intechopen.79683
 22. Masyita A, Mustika Sari R, Dwi Astuti A, et al. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential

- application as natural food preservatives. *Food Chem X*. 2022;13:100217.
doi:10.1016/j.fochx.2022.100217
23. Yarnell E. CHAPTER 11 - Plant Chemistry in Veterinary Medicine: Medicinal Constituents and Their Mechanisms of Action. Em: Wynn SG, Fougère BJBT-VHM, eds. *Veterinary Herbal Medicine*. 1ª. edição. Mosby; 2007:159–182.
doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-323-02998-8.50015-9
 24. Cheok CY, Salman HAK, Sulaiman R. Extraction and quantification of saponins: A review. *Food Res Int*. 2014;59:16–40.
doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.01.057
 25. V. Le A, E. Parks S, H. Nguyen M, D. Roach P. Improving the Vanillin-Sulphuric Acid Method for Quantifying Total Saponins. *Technologies*. 2018;6(3):84.
doi:10.3390/technologies6030084
 26. Medina-Meza IG, Aluwi NA, Saunders SR, Ganjyal GM. GC–MS Profiling of Triterpenoid Saponins from 28 Quinoa Varieties (*Chenopodium quinoa* Willd.) Grown in Washington State. *J Agric Food Chem*. 2016;64(45):8583–8591.
doi:10.1021/acs.jafc.6b02156
 27. Le Bot M, Thibault J, Pottier Q, Boisard S, Guilet D. An accurate, cost-effective and simple colorimetric method for the quantification of total triterpenoid and steroidal saponins from plant materials. *Food Chem*. 2022;383:132597.
doi:10.1016/j.foodchem.2022.132597
 28. Pham-Huy LA, He H, Pham-Huy C. Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. 2008;4(2):89–96.
 29. Zeb A. Concept, mechanism, and applications of phenolic antioxidants in foods. *J Food Biochem*. 2020;44(9):13394. doi:https://doi.org/10.1111/jfbc.13394
 30. Christodoulou MC, Orellana Palacios JC, Hesami G, et al. Spectrophotometric Methods for Measurement of Antioxidant Activity in Food and Pharmaceuticals. *Antioxidants*. 2022;11(11):2213. doi:10.3390/antiox11112213
 31. Sabiu S, Madende M, Ajao AA, Aladodo RA, Nurain IO, Ahmad JB. Chapter 9 - The Genus *Allium* (*Amaryllidaceae: Alloideae*): Features, Phytoconstituents, and Mechanisms of Antidiabetic Potential of *Allium cepa* and *Allium sativum*. Em: Watson RR, Preedy VRBT, eds. *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes*. 2ª. edição. Academic Press; 2019:137–154.
doi:https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813822-9.00009-6
 32. Jardim Botânico UTAD | *Allium massaessylum*. Acedido Julho 13, 2024.
https://jb.utad.pt/especie/Allium_massaessylum

33. Kothari D, Lee W-D, Kim S-K. *Allium* Flavonols: Health Benefits, Molecular Targets, and Bioavailability. *Antioxidants - MDPI*. 2020;9(9):888. doi:10.3390/antiox9090888
34. Sobolewska D, Michalska K, Podolak I, Grabowska K. Steroidal saponins from the genus *Allium*. *Phytochem Rev*. 2016;15(1):1–35. doi:10.1007/s11101-014-9381-1
35. Lanzotti V. Bioactive Saponins from *Allium* and *Aster* Plants. *Phytochem Rev*. 2005;4(2):95–110. doi:10.1007/s11101-005-1254-1
36. Luís Â, Neiva D, Pereira H, Gominho J, Domingues F, Duarte AP. Stumps of *Eucalyptus globulus* as a source of antioxidant and antimicrobial polyphenols. *Molecules*. 2014;19(10):16428–16446. doi:10.3390/molecules191016428
37. Lim JG, Park H-M, Yoon KS. Analysis of saponin composition and comparison of the antioxidant activity of various parts of the quinoa plant (*Chenopodium quinoa* Willd.). *Food Sci Nutr*. 2020;8(1):694–702. doi:https://doi.org/10.1002/fsn3.1358
38. Barbu IA, Ciorîță A, Carpa R, Moț AC, Butiuc-Keul A, Pârvu M. Phytochemical Characterization and Antimicrobial Activity of Several *Allium* Extracts. *Mol - MDPI*. 2023;28(10):3390. doi:10.3390/molecules28103980
39. Zaini AS, Putra NR, Idham Z, et al. Comparison of Alliin Recovery from *Allium sativum* L. Using Soxhlet Extraction and Subcritical Water Extraction. *ChemEngineering*. 2022;6(5):73. doi:10.3390/chemengineering6050073
40. Tomšik A, Pavlič B, Vladić J, Ramić M, Brindza J, Vidović S. Optimization of ultrasound-assisted extraction of bioactive compounds from wild garlic (*Allium ursinum* L.). *Ultrason Sonochem*. 2016;29:502–511. doi:https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.11.005
41. Yusoff IM, Mat Taher Z, Rahmat Z, Chua LS. A review of ultrasound-assisted extraction for plant bioactive compounds: Phenolics, flavonoids, thymols, saponins and proteins. *Food Res Int*. 2022;157:111268. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111268
42. He S, Wang X, Chen J, et al. Optimization of the Ultrasonic-Assisted Extraction Technology of Steroidal Saponins from *Polygonatum kingianum* Collett & Hemsl and Evaluating Its Quality Planted in Different Areas. *Mol - MDPI*. 2022;27(5):1463. doi:10.3390/molecules27051463
43. Assefa AD, Jeong Y-J, Kim D-J, et al. Assessing phenolic content and antioxidant potential diversity in *Allium* plants using multivariate data analysis. *Hortic*

- Environ Biotechnol.* 2018;59(5):759–773. doi:10.1007/s13580-018-0081-4
44. Rocchetti G, Zhang L, Bocchi S, et al. The functional potential of nine *Allium* species related to their untargeted phytochemical characterization, antioxidant capacity and enzyme inhibitory ability. *Food Chem.* 2022;368:130782. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130782
 45. Mardani N, Jahadi M, Sadeghian M, Keighobadi K, Khosravi-Darani K. Antimicrobial activities, phenolic and flavonoid contents, antioxidant and DNA protection of the internal and outer layers of *Allium cepa* L. from Iran. *NFS J.* 2023;31:93–101. doi:https://doi.org/10.1016/j.nfs.2023.03.003
 46. Emir A, Emir C. A comparative study of phenolic profiles and biological activities of *Allium sphaerocephalon* L. subsp. *sphaerocephalon* L. and *Allium sphaerocephalon* L. subsp. *trachypus* (Boiss. Et Spruner) K. Richter. *J Res Pharm.* 2020;24(6):893–900. doi:10.35333/jrp.2020.248
 47. Nencini C, Cavallo F, Capasso A, Franchi G, Giorgio G, Micheli L. Evaluation of antioxidative properties of *Allium* species growing wild in Italy. *Phytother Res.* 2007;21(9):874–878. doi:10.1002/ptr.2168
 48. Kucekova Z, Mlcek J, Humpolicek P, Rop O. Edible flowers — antioxidant activity and impact on cell viability. *Open Life Sci.* 2013;8(10):1023–1031. doi:doi:10.2478/s11535-013-0212-y
 49. Emir C, Emir A. Chemical composition and inhibitory potentials of key-enzymes linked to neurodegenerative diseases of wild garlic: *Allium atrovioleceum* Boiss. *Indian J Tradit Knowl.* 2022;21(2):332–340.
 50. Sinaga SM, Sudarmi S, Iksen I, Kevin K, Sari MP. Evaluation of Total Phenolic, Flavonoid Content, Antioxidant and In Vitro Antilithogenesis Activities of Chives Leaf (*Allium schoenoprasum*, L.). *Rasayan J Chem.* 1604;11(4):1604–1608. doi:10.31788/RJC.2018.1144067
 51. Emir A, Emir C, Yildirim H. Chemical and biological comparison of different parts of two *Allium* species: *Allium paniculatum* L. subsp. *villosulum* (Hal.) Stearn and *Allium paniculatum* L. subsp. *paniculatum* L. *Chem Pap.* 2021;75(1):411–419. doi:10.1007/s11696-020-01311-1
 52. Emir C, Coban G, Emir A. Metabolomics profiling, biological activities, and molecular docking studies of elephant garlic (*Allium ampeloprasum* L.). *Process Biochem.* 2022;116:49–59. doi:https://doi.org/10.1016/j.procbio.2022.03.002
 53. Rhetso T, Shubharani R, Roopa MS, Sivaram V. Chemical constituents, antioxidant, and antimicrobial activity of *Allium chinense* G. Don. *Futur J*

- Pharm Sci.* 2020;6(1):102. doi:10.1186/s43094-020-00100-7
54. Abdelrahman M, El-Sayed M, Ito S-I, Ikeda T, Yamauchi N, Shigyo M. Aginoside saponin, a potent antifungal compound, and secondary metabolite analyses from *Allium nigrum* L. *Phytochem Lett.* 2013;6:274–280. doi:10.1016/j.phytol.2013.03.001
55. Kim J-S, Lee E-B, Choi J-H, et al. Antioxidant and Immune Stimulating Effects of *Allium cepa* Skin in the RAW 264.7 Cells and in the C57BL/6 Mouse Immunosuppressed by Cyclophosphamide. *Antioxidants - MDPI.* 2023;12(4):892. doi:10.3390/antiox12040892
56. Ouyang H, Hou K, Peng W, Liu Z, Deng H. Antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activities of total polyphenols from onion. *Saudi J Biol Sci.* 2018;25(7):1509–1513. doi:10.1016/j.sjbs.2017.08.005
57. Lu J, Li N, Li S, et al. Biochemical Composition, Antioxidant Activity and Antiproliferative Effects of Different Processed Garlic Products. *Mol - MDPI.* 2023;28(2):804. doi:10.3390/molecules28020804
58. García-Herrera P, Morales P, Fernández-Ruiz V, et al. Nutrients, phytochemicals and antioxidant activity in wild populations of *Allium ampeloprasum* L., a valuable underutilized vegetable. *Food Res Int.* 2014;62:272–279. doi:https://doi.org/10.1016/j.foodres.2014.03.004

Capítulo 2 – Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Começar este capítulo exige entender, antes de mais e de forma algo genérica, que a Farmácia Hospitalar (FH) se apresenta enquanto um serviço hospitalar indispensável na prestação de cuidados de saúde. Define o Decreto-Lei n.º 44204, de 2 de fevereiro que FH é “[...] o conjunto de actividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a acção de investigação científica e de ensino que lhes couber.”¹ As competências do farmacêutico hospitalar vão desde o medicamento e outros produtos de saúde/produtos químicos, à sua seleção, aquisição, preparação, verificação analítica, armazenagem e distribuição, passando pela investigação, cooperação, colaboração e educação farmacêutica, nas suas vertentes curativa, recuperadora e preventiva¹. Isto sucede junto dos médicos, do doente, de outros profissionais de saúde e noutros serviços, incluindo também a participação em comissões técnicas hospitalares¹. A FH é um serviço assistencial, que se insere numa equipa

multidisciplinar e que segue uma política baseada nos “10 Certos”: doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação, documentação e monitorização certa ². Esta política desempenha um papel importantíssimo no uso seguro, eficaz e eficiente do medicamento, otimizando-se os resultados em saúde.

À luz do funcionamento dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins (SFHSM) e dos manuais de boas práticas de FH da Ordem dos Farmacêuticos e da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (Infarmed), pretende este relatório expor os aspetos essenciais do aprendizado adquirido. Supervisionado pelo Dr. Jorge Aperta e por toda a equipa farmacêutica, este estágio decorreu no ano de 2023 entre o dia 6 de fevereiro e o dia 31 de março, tendo sido levado a cabo um plano de atividades inicialmente atribuído.

2. Aspetos Gerais dos Serviços Farmacêuticos

O Hospital Sousa Martins (HSM), juntamente com outra unidade hospitalar e dezasseis unidades de cuidados primários (UCP) constituem a Unidade Local de Saúde da Guarda, E.P.E. (ULSG), que enquanto entidade, possui autonomia administrativa, financeira e patrimonial. Os SFHSM estão localizados nas novas instalações do hospital, o que veio facilitar o acesso dos doentes, aproximando o ambulatório das consultas externas. Neste serviço exercem-se atividades dentro de todas as áreas funcionais, mais concretamente na seleção e aquisição, receção e armazenagem, preparação, distribuição e de forma um pouco mais comedida, no campo da farmácia clínica. Para o exercício destas áreas, existe todo um conjunto de infraestruturas/espacos dotados do equipamento e dimensões necessárias ³. A planta do espaco compreende assim uma área ampla de cais e receção, três salas de armazém próximas do cais (armazém geral, armazém de inflamáveis, antissépticos e desinfetantes, armazém de soluções de grande volume e soros), uma sala dedicada à reembalagem e reetiquetagem, outra de lavagem, desinfecção de material e de depósito de resíduos do serviço (posicionada estrategicamente junto a uma das entradas, para reduzir o risco de contaminação de outros pontos), uma área segregada para preparação/reconstituição e armazenamento de fármacos citotóxicos, um gabinete de atendimento em regime de ambulatório, identificado devidamente na parte externa do serviço para que o acesso dos doentes seja mais fácil, uma sala dedicada à distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), um laboratório para produção de preparações não estéreis com armazém de matérias primas incluído, uma sala de trabalho da equipa farmacêutica, uma sala dedicada a detalhes burocráticos, arquivo de informação dos ensaios clínicos e ao armazenamento dos medicamentos experimentais (ME) e seus resíduos, uma sala de arquivo e biblioteca

e um gabinete da direção do serviço.

Para que o trabalho seja mais produtivo, a equipa possui definidas e atribuídas as várias responsabilidades individuais bem como níveis de autoridade/liderança ². A equipa dos SFHSM é liderada pelo Dr. Jorge Aperta (diretor técnico) que coordena os vários aspetos de gestão do serviço e o representa perante entidades externas e internas ao hospital. Entre os seus deveres citem-se: a aprovação, elaboração e definição de procedimentos, as normas de funcionamento interno, as políticas e objetivos de qualidade, a avaliação contínua do desempenho do serviço e a elaboração de um plano de atividades ². Composta por trinta elementos, a equipa compreende dez farmacêuticos, dez Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), três elementos administrativos da área do aprovisionamento e sete assistentes operacionais (AO). No que respeita ao número mínimo de elementos por área funcional e tendo em conta que o HSM possui menos de 500 camas, conclui-se que os SFHSM estão aptos a funcionar adequadamente ³. Neste ponto, referir que a dinâmica do serviço tem por base uma rotação periódica de funções que se mostra bastante benéfica em termos da definição das escalas de serviço e da garantia de funcionamento “ininterrupto” de todos os setores dos serviços Farmacêuticos (SF). O serviço funciona, diariamente, das 9 h às 16 h em dias úteis, decorrendo depois desta hora o período de prevenção, em que se encontra sempre destacado um farmacêutico, que assegura o funcionamento básico do serviço.

3. Gestão dos Serviços Farmacêuticos

Uma correta gestão dos SF implica arquitetar um conjunto de processos e procedimentos, que garantam a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde aos doentes, em perfeitas condições de conservação e estabilidade, em tempo oportuno. É da alçada da gestão ter uma visão estratégica sobre os custos e procedimentos associados, optando sempre que possível pela procura do menor custo, sem que com isso se comprometa a qualidade da terapêutica dos doentes ³. A gestão assume, portanto, especial relevância no aumento da eficiência do circuito do medicamento. Nos SFHSM existe uma secção deslocada do serviço de aprovisionamento do hospital que permite maior agilização destes processos.

3.1. Critérios e Sistemas de Seleção e Aquisição de Produtos

Iniciando com algumas considerações sobre seleção, esta deve atender às necessidades terapêuticas dos doentes, tendo sempre uma ponderação farmacoeconómica que não seja comprometedora da qualidade e eficácia do tratamento. No que toca aos medicamentos a seleção assenta no Formulário Nacional de Medicamentos (FNM), cabendo à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) criar a lista

de medicamentos que serão disponibilizados, selecionando as alternativas terapêuticas que mais se adaptam ao tipo de doentes e serviços clínicos (SC) envolvidos do HSM 4. A CFT leva ainda em conta pedidos de exclusão/inclusão internos, mediante preenchimento de formulário próprio onde conste uma justificação clínica e evidência científica para tal.

Por sua vez, a aquisição compreende previsões de consumo, orçamentação, definição dos stocks, escolha dos fornecedores e periodicidade de encomendas. Nos SFHSM existem algumas análises e princípios que são aplicados para estipular os stocks e a periodicidade de encomendas. Na análise “ABC” e “XYZ” classifica-se, respetivamente, a importância económica dos produtos e a importância e qualidade terapêutica. Estas análises são um grande auxílio para definir a programação temporal de compras, stocks e quantidades a comprar. Olhando à análise “ABC”, os produtos de categoria A são os de maior importância e sob monitorização mais apertada 5. Esta categoria corresponde a 80% do orçamento dos SFHSM e inclui produtos de custo elevado ou custo mais reduzido, mas adquiridos em grande volume. Segue-se a categoria B (possui compras mensais ou bimestrais), onde a monitorização é de forma mais periódica, representando 15% do orçamento. Passando à categoria C, constitui 5% do orçamento, é monitorizada mais esporadicamente e possui compras semestrais ou anuais, albergando a maior parte dos medicamentos. Passando à análise “XYZ”, na classe X estão reunidos os produtos menos importantes e que em termos terapêuticos podem substituir-se com facilidade sem que isso comprometa a terapêutica. À classe Y está atribuída uma maior importância, pois são produtos cujas alternativas levam a perda da qualidade terapêutica face ao produto original 5. Por fim, a classe Z envolve os produtos de maior importância e que são impossíveis de substituir na terapêutica. Um outro princípio é o “*Just in Time*”, a partir do qual se pretende adquirir a quantidade ideal de produtos de saúde para que se disponibilizem as terapêuticas necessárias, no lugar certo e na hora certa, diminuindo-se o espaço de armazém e capital empatado, em produtos que desvalorizam com o tempo. Considerando estes princípios, juntamente com o histórico de consumos/procura do ano anterior, o número de unidades fornecidas por encomenda, o preço unitário dos produtos visados, os regimes posológicos existentes em função dos protocolos terapêuticos utilizados, a análise casuística do tipo de doentes existente, ou ainda as realidades de funcionamentos dos SC e UCP, elabora-se, anualmente, uma previsão da quantidade de produtos a adquirir e seu orçamento. Estas previsões possuem também integrados os cálculos da Quantidade Económica de Encomenda (QEE) (quantidade ótima de stock contemplando stock de segurança) e dos pontos de encomenda (determinados com base na QEE). Apesar de todas estas estratégias, situações há de rotura de produtos, devendo os SFHSM tentar obter o

produto em falta dentro das instituições da ULSG, seguindo-se os hospitais mais próximos fora da ULSG, ou em última análise junto das farmácias comunitárias locais. É mandatário que as compras de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde elencados na lista anexa da redação atual da Portaria n.º 55/2013, de 7 de fevereiro, sejam efetuadas de modo centralizado, mais concretamente, a partir dos “Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, E. P. E.” (SPMS) ⁶. A SPMS tornou-se uma central de compras, que procura selecionar e pré-qualificar os fornecedores, celebrando, normalmente, acordos-quadro na base dos ajustes diretos, que permitem estabelecer uma parametrização técnica, jurídica económica e financeira dos contratos a celebrar com as instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) ^{7,8}. Pretende-se, assim, otimizar e racionalizar o processo de compras, encurtar aspetos burocráticos, reduzir o custo unitário de aquisição dos produtos, obter maior padronização e sinergismo entre instituições e conseguir ainda uma gestão e qualidade de serviço melhores ^{9,10}. A SPMS dispõe para este efeito, de um catálogo online (Catálogo Eletrónico de Compras na Saúde), que permite a desmaterialização processual e onde são apresentados os diferentes fornecedores autorizados por produto, juntamente com os programas de concurso e os cadernos de encargos ¹¹. Embora a SPMS faça as devidas pré-seleções e acordos com os fornecedores, as instituições adjudicantes não são obrigadas a adquirir o total adjudicado nesses acordos, como tal podem proceder a eventuais ajustes e melhorias das condições previamente estipuladas através da plataforma VORTAL, onde todos estes procedimentos são, obrigatoriamente, tramitados ¹¹. Para este efeito, nos SFHSM existe um comité constituído por três farmacêuticos (júri interno), que após a seleção dos possíveis fornecedores candidatos trata destas questões. A seleção dos acordos mais favoráveis e outro tipo de contratos externos à SPMS faz-se com periodicidade anual nos SFHSM (exceto em caso de rotura). Os procedimentos para eventuais produtos não disponíveis no catálogo da SPMS seguem um processo descentralizado, sendo que nos SFHSM os tipos de contratação mais frequentes nestes casos são o ajuste direto e a consulta prévia, havendo ainda concursos públicos (p. ex.: aquisição de dietas) ⁸. Existe uma panóplia de critérios pelos quais os SFHSM se regem para proceder à avaliação de propostas e formulação de convites. Logo no processo de seleção, são excluídos os fornecedores de medicamentos *per os*, não adaptáveis à dose unitária, assim como aqueles que apresentem valores de proposta muito diferentes do preço base estipulado. Nos aspetos de negociação entram questões também relacionadas com a forma e prazos de pagamento, visto que cada fornecedor possui diferente flexibilidade no que diz respeito, por exemplo, a regalias ou descontos de produtos. Após todo este processo, é emitido um relatório final, sendo, posteriormente, enviado ao conselho de administração para que possa haver autorização da despesa. Caso surja

autorização, os SFHSM acionam os pedidos de compra necessários à secção administrativa de aprovisionamento, que redige as notas de encomenda necessárias (o Apêndice 2.1 mostra um exemplar) e as entrega novamente para aprovação ao farmacêutico responsável (se aprovada é encaminhada aos serviços de contabilidade, criando-se, então, o número de compromisso). Só após todas estas etapas, a nota de encomenda se pode dar como concluída para envio à entidade fornecedora. Existem mais algumas particularidades no processo de aquisição, referentes a alguns grupos de medicamentos específicos, que importam salientar. Um destes grupos é o dos medicamentos de Autorização de Utilização Excecional (AUE) (de modo genérico, compreende os medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal) em que a aquisição tende a não ser centralizada por incapacidade da SPMS, ainda que o Despacho n.º 16206/2013, de 3 de dezembro determine, que os medicamentos presentes na lista constante na Circular Informativa Conjunta N.º 01/Infarmed/Administração Central do Sistema de Saúde, I. P. (ACSS) /SPMS, de 21 de janeiro devam ser adquiridos de forma centralizada, tendo de existir uma articulação entre o Infarmed e a SPMS ^{12,13}. De entre os diferentes tipos de pedidos de AUE existentes, destacar três tipos, nomeadamente a Autorização de Utilização Excecional para medicamentos de benefício clínico bem reconhecido (compreende medicamentos reconhecidos com esta virtude por parte do Infarmed, podendo estar ou não inscritos no FNM) a Autorização de Utilização Excecional para medicamentos com provas preliminares de benefício clínico (medicamentos cujos resultados de ensaios clínicos iniciais fazem pressupor a atividade do medicamento para determinada indicação clínica) e a Autorização de Utilização Excecional concedida a instituições de saúde do SNS para doente específico, em que o pedido ao Infarmed decorre por via do portal “Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde” (SIATS). Todos estes pedidos são tramitados ao abrigo da redação atual da Deliberação n.º 1546/2015, de 6 de agosto, sendo que no HSM a formulação destes pedidos cabe aos farmacêuticos da CFT. Passando, por último, às benzodiazepinas e aos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) é sabido que no âmbito da legislação de combate à droga, a aquisição destes medicamentos deve poder ser rastreada. Neste sentido, as substâncias ativas pertencentes às tabelas I, II, III e IV presentes na redação atual do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro (com exceção das constantes na tabela II-A), exigem que a sua aquisição se faça acompanhar do preenchimento do “Anexo VII” (Anexo 2.1). Em cada processo de compra são enviados por correio para a entidade fornecedora, o original e o duplicado do dito anexo, devidamente preenchidos, juntamente com a respetiva nota de encomenda, para que o diretor técnico (DT) responsável da entidade fornecedora carimbe e assine, devolvendo, posteriormente, o original aos SFHSM ^{14,15}. Tanto a

entidade fornecedora como a requisitante devem guardar a sua versão do documento, por um período de três anos ¹⁶. Já na aquisição de medicamentos hemoderivados, esta não tem que ser necessariamente centralizada, tal como consta no Despacho n.º 28356/2008, de 5 de novembro ¹⁷.

A minha colaboração na área das compras foi relativamente diminuta por força da complexidade que lhe é intrínseca, ainda que tenha sido possível inteirar-me de toda a dinâmica contratual e de gestão de existências, bem como das plataformas envolvidas.

3.2. Receção e Conferência dos Produtos

A etapa de receção segue-se após a aquisição e nela procura-se averiguar o cumprimento das obrigações do fornecedor em termos da qualidade e quantidade dos produtos fornecidos. Trata-se de uma tarefa maioritariamente incumbida aos TSDT e que decorre junto ao cais. Para a generalidade das encomendas existe uma rotina, que se inicia no momento de entrega, onde é cedido ao transportador o duplicado ou triplicado da guia da remessa (Apêndice 2.2) devidamente assinado, carimbado e datado. Seguidamente, procede-se a uma série de verificações e observações importantes, tais como: a verificação da conformidade/coerência entre os dados presentes na nota de encomenda e os dados presentes na guia de remessa/fatura, a verificação da quantidade e tipologia de produtos que vêm discriminados na guia de remessa/fatura com os produtos verdadeiramente entregues (despistando-se faltas ou erros), a verificação das condições de transporte (é necessário assegurar que o transporte decorreu garantindo o cumprimento das exigências de conservação dos produtos visados e que a encomenda foi transportada devidamente acondicionada), a análise da integridade do acondicionamento secundário/primário, a confirmação/legibilidade de elementos como o lote, a dosagem, prazo de validade (produtos com validade de seis meses devem ser colocados em quarentena para que se perceba se podem ser utilizados antes do vencimento deste prazo) e ainda a presença da forma farmacêutica e Denominação Comum Internacional (DCI) ¹⁸. Concluídas todas estas verificações, procede-se ainda à desativação dos códigos e/ou dispositivos de segurança (identificadores únicos, que consistem num código bidimensional). Esta verificação tem por objetivo assegurar que os medicamentos não fazem parte de redes de contrafação e decorre através de um leitor ótico e de um *software*, que armazena um repositório de códigos legítimos, fazendo a comparação entre estes e os códigos lidos ¹⁹. Os medicamentos que revelem suspeitas de falsificação são colocados em quarentena (segregados dos restantes) e têm de ser identificados, formalizando-se uma comunicação ao Infarmed e ao titular de AIM. Por outro lado, aqueles que tenham sido lidos previamente, são também colocados em quarentena para envio ao fornecedor e posterior destruição. Após isto, registam-se os

produtos no Sistema Informático de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF) (exige introdução do número da encomenda, lote, validade e quantidades). A receção termina com a entrega da guia de remessa ou fatura ao serviço administrativo de aprovisionamento. Ressalve-se ainda, que existem produtos merecedores de outros cuidados/verificações, como é o caso dos produtos termolábeis, cuja entrega é feita em malas/caixas isotérmicas possuidoras de refrigeração e por vezes com indicadores de temperatura. Estas encomendas têm sempre prioridade na receção, sendo que no momento da entrega é necessário pedir os dados de variação de temperatura durante o transporte. Caso se detetem valores fora do intervalo exigido (normalmente entre os 2°C e os 8°C inclusive) os produtos são rejeitados ³. Um outro tipo de produtos são as matérias-primas e inflamáveis, que se devem acompanhar do respetivo boletim de análise (ficam arquivados e têm de incluir o número do lote da matéria-prima), que atesta se foram ou não cumpridas as exigências de acordo com os seus requisitos (normalmente, no caso das matérias-primas esta análise é feita à luz da Farmacopeia Portuguesa ou Farmacopeia Europeia e o farmacêutico confirma na receção as especificações) ²⁰. Também os citotóxicos exigem um cuidado personalizado, sendo rececionados com luvas de forma segregada dos restantes, averiguando-se eventuais derrames ou quebras. No que diz respeito aos medicamentos alvo de circuito especial, mais concretamente hemoderivados, MEP e benzodiazepinas, a receção é feita pelo farmacêutico responsável por cada um destes. Começando pelos hemoderivados, visto apresentarem grande variabilidade por serem medicamentos de origem biológica, é necessário garantir que se encontram conformes nos diferentes lotes. Assim, no momento da receção, as encomendas devem fazer-se acompanhar do Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) (emitido pelo Infarmed) e do boletim de análise respeitante (Anexos 2.2 e 2.3 respetivamente), que devem ser conferidos e arquivados (durante 30 anos), juntamente com a sua fatura/guia de remessa ^{3,21}. Relativamente aos MEP e benzodiazepinas, frisar somente, que as encomendas devem chegar acompanhadas do “Anexo VII” (versão original), devidamente preenchido pela entidade fornecedora. A entrada no *software* destes medicamentos não difere muito comparativamente aos restantes, embora tenham áreas específicas reservadas para este propósito. Por fim, elucidar um pouco acerca dos diferentes pormenores da receção de gases medicinais. A forma de receber e os cuidados a ter dependem em larga medida da forma de apresentação, isto é, se o abastecimento é feito por meio de veículos com cisternas criogénicas ou através de cilindros (botijas). Nos SFHSM coexistem entregas de ambas as apresentações e a receção é feita preferencialmente por um farmacêutico. A receção de gases por meio de cisternas criogénicas é feita junto da central de gases do hospital e deve ser acompanhada por um elemento dos SF, que tem de registar a

quantidade de gás antes e após abastecimento (note-se que a quantidade descarregada não deve ultrapassar os 95% da capacidade do reservatório), conferindo ainda o certificado de análise do conteúdo da cisterna ²². O distribuidor tem de fornecer o recibo do contador da cisterna (onde venha uma referência explícita sobre a quantidade descarregada) e, se possível, os certificados de calibração dos contadores ²². Tratando-se de receção por cilindros é ainda necessário conferir as informações do rótulo, etiquetas e pictogramas, o folheto informativo, o bom estado de limpeza e aspeto (sem sinais de corrosão, danos ou outras contaminações), o bom estado do selamento/fecho das válvulas e ainda se a cor dos cilindros segue a norma EN 1089-3:2004 relativa ao tipo de gases medicinais armazenados (as mais comuns nos SFHSM são as de oxigénio medicinal que possuem ogiva branca) ²².

O presente estágio permitiu-me sobretudo, observar de perto todas as etapas e verificações afetas à receção que acabaram de ser descritas. Tive oportunidade de colaborar um pouco mais ativamente na receção de MEP e benzodiazepinas, conferindo todos os aspetos quantitativos e qualitativos, verificando e desativando os dispositivos de segurança nas inúmeras embalagens, procedendo ao registo de entrada no GHAF.

3.3. Armazenamento, Controlo de Validades e de Stocks

Garantir que o capital investido em stock imobilizado é efetivamente usado de forma responsável implica, para além da aquisição das quantidades ideais, definir todo um conjunto de técnicas, sistemas, medidas de segurança e outros procedimentos de armazenamento, que garantam que os produtos adquiridos conservam a sua qualidade e estabilidade. Em linhas gerais, os locais de armazenamento têm de ser munidos de espaço suficiente para que se possam movimentar os stocks facilmente, mas também de segurança e condições ambientais controladas, isto é, capacidade de controlar a temperatura, humidade relativa do ar (HR%) e luminosidade ³. Cada tipo de produtos de saúde possui diferentes modos de conservação, acondicionamento e diferentes riscos associados, pelo que as condições de armazenamento, em matéria de segurança e ambiente vão diferindo em alguns aspetos. Nos SFHSM existem, principalmente, cinco armazéns distintos, mais concretamente o armazém de soluções de grande volume e soros, o armazém de inflamáveis, antissépticos e desinfetantes, o armazém de citotóxicos, o armazém para preparação de formas farmacêuticas não estéreis e o armazém geral, de maiores dimensões, que possui alguns “armazéns satélite” por questões de acessibilidade e rentabilidade de trabalho, como seja o pequeno armazém do ambulatório e da DIDDU. Começando pelo armazém geral, encontra-se dividido por diferentes áreas dedicadas a medicamentos e produtos distintos. Na área central estão presentes um conjunto de estantes com prateleiras metálicas em que a maior secção está dedicada aos

medicamentos de uso comum, seguindo-se uma secção de produtos de unguento/hidratação da pele e outros produtos de aplicação tópica, uma secção de contraceptivos, uma pequena secção de medicamentos e produtos de uso oftálmico, uma secção de medicamentos de grande volume e/ou grande rotatividade (p. ex. antibióticos de primeira linha para perfusão, heparinas e algumas soluções eletrolíticas) e finalmente uma secção de nutrição entérica, parentérica, leites e papas. Nas laterais deste armazém encontra-se uma secção de pensos terapêuticos, um armário dedicado a antídotos e medicamentos de AUE, um cofre de dupla fechadura para MEP, um armário de fechadura para as benzodiazepinas e uma secção de frio (são aqui, essencialmente, armazenadas vacinas, insulinas e hemoderivados, estando cada tipo de medicamentos em frigoríficos distintos). No que toca aos armazéns satélite, o armazém do ambulatório possui destacados os medicamentos que são habitualmente dispensados neste contexto, estando também provido de uma área de medicamentos convencionais (num armário fechado) e de uma área de frio com três frigoríficos onde se encontram os medicamentos biológicos e biossimilares. O armazém da DIDDU mais não é, que um conjunto relativamente alargado de cassetes onde se encontram os vários medicamentos já destacados e individualizados, prontos para os TSMT prepararem a medicação para as enfermarias. Um detalhe deste armazém é que informaticamente abarca os hemoderivados, mas fisicamente estes pertencem ao armazém geral. A razão para tal procedimento deve-se, mormente, a uma tentativa de agilização do processo de dispensa e maior rigor no controlo do circuito. Concretizando, está preconizado que todos os medicamentos, que saem em regime de DIDDU têm de sair deste armazém, evitando-se, deste modo, que cada vez que seja necessário dispensar um hemoderivado, se tenha que fazer transferência do armazém geral, prevenindo-se eventuais erros resultantes da potencial não transferência, que levariam ao descontrolo dos stocks. Em relação ao armazém dos produtos de soluções de grande volume e soros, referir, apenas, que estes são armazenados por questões de espaço, em paletes (possui acesso muito amplo para este efeito) e ainda dentro das caixas de fornecimento (por motivos de conservação e acondicionamento), encontrando-se acima de cada produto e afixado à parede o seu nome juntamente com os códigos necessários para o “*Kanban*”. No armazém dos inflamáveis, antissépticos e desinfetantes, a grande preocupação prende-se precisamente com as medidas de segurança contra eventuais incêndios. Idealmente, este armazém deveria cingir-se apenas aos produtos inflamáveis, porém, tal como o nome indica, isso não acontece (por falta de espaço). Como principais medidas de segurança referir, unicamente, a presença de uma porta corta-fogo de abertura para fora e a presença reforçada de sinalética e de extintores apropriados para incêndios desencadeados por inflamáveis. Existe outro armazém de pequenas dimensões, vocacionado para a

preparação de formas farmacêuticas não estéreis, estando lá armazenadas as matérias-primas necessárias à produção das diversas preparações. Está equipado com dois conjuntos de armários com portas, um deles dedicado aos excipientes e outro às substâncias ativas (pretende-se com esta divisão minimizar eventuais contaminações cruzadas) ²³. Voltando agora a atenção para o armazém de citotóxicos, este encontra-se segregado, devido à grande preocupação com o seu risco biológico (situação alertada através de sinalética própria). A segregação permite que exista, simultaneamente, uma menor exposição do pessoal a estes medicamentos em caso de acidentes. Neste armazém os medicamentos são arrumados por grau de toxicidade. Assim, existem duas zonas, uma de frio constituída por dois frigoríficos em que um deles se destina a anticorpos e o outro aos restantes medicamentos e outra zona de armários com portas para os citotóxicos não termolábeis, onde se separam os citotóxicos orais dos citotóxicos endovenosos. Tanto os armários como os frigoríficos, possuem um rebordo nas prateleiras para evitar derrames. Presente nesta área, encontra-se também um stock de apoio de outros medicamentos dedicado à preparação dos pedidos (normalmente são medicamentos prescritos no pré ou pós tratamento com citotóxicos, p. ex. os antieméticos). A este respeito, encontra-se disponível na antecâmara, precisamente, um *kit* para contenção de derrames. O material consumível e outras soluções de grande volume usadas na reconstituição estão armazenados numa divisória à parte (dentro da área reservada aos citotóxicos). Por último, tecer algumas considerações acerca dos gases medicinais. Todo o armazenamento de gases decorre no exterior das instalações dos SF, garantindo-se assim maior ventilação e evitando-se o risco de eventuais intoxicações ou explosões. A temperatura ambiente ideal para acondicionar os cilindros deve estar compreendida entre os 10°C e os 40°C inclusive, o que impede que determinados cilindros possam ser arrumados no exterior, no inverno (caso dos que contêm protóxido de azoto) ²². Os cilindros encontram-se abrigados da exposição solar direta e da chuva, acondicionados em posição vertical, em suportes metálicos, de acordo com a cor das ogivas (não se misturam cilindros de gases diferentes). Para além disso, os que se encontram já vazios são guardados noutros suportes definidos e afastados dos que se encontram cheios. Junto dos cilindros estão disponíveis extintores adequados ao tipo de gás contido. Tratando-se do armazenamento em reservatórios criogénicos são também cumpridos, na generalidade, os requisitos e as normas de segurança, na medida em que o HSM dispõe destes reservatórios numa região ampla, pouco movimentada, vedada ao público e ao nível do solo ²². Neste tipo de armazenamento deve-se ter particular atenção à existência de substâncias/materiais oxidáveis, gorduras/óleos nos reservatórios ou nos equipamentos por onde os gases circulem ²². Em termos do funcionamento comum de todos os armazéns, no que toca à arrumação das prateleiras (denote-se que com exceção

do armazém de soluções de grande volume e soros, em nenhum armazém há medicamentos ou produtos arrumados pelo chão, para que seja possível a limpeza), nos SFHSM os medicamentos são arrumados por ordem alfabética de DCI imperando o princípio do “*First Expired First Out*” (FEFO), ou seja, os produtos com maior prazo de validade são arrumados atrás dos produtos com validade menor, o que permite dispensar primeiro os produtos com validade mais curta em tempo útil, reduzindo-se, por isso, as devoluções e desperdício. A par do FEFO, o armazenamento rege-se também pelo princípio do “*First In First Out*” (FIFO), isto é, os produtos desprovidos de validade ou com validade igual, que dão entrada no stock em momentos distintos, são arrumados de forma que sejam dispensados, preferencialmente, os produtos que chegaram primeiro aos SF. As validades são, regra geral, controladas mensalmente e de forma informática, sendo que quando se encontram produtos com validades entre os quatro e os seis meses se encetam esforços, no sentido de os dispensar antes do seu prazo de validade expirar, assinalando-se estes medicamentos com uma etiqueta alusiva a esta situação. A partir dos três meses, a decisão passa já por perceber se é mais favorável preparar a devolução ao fornecedor (desde que este se encontre disponível para tal) ou se é ainda possível dispensar esses produtos, sem que exista um desperdício avultado. Cabe ao farmacêutico responsável, a tomada destas decisões, levando em conta a quantidade de stock em situação de proximidade de fim de validade, os consumos médios habituais dos vários SC/ambulatório (incluindo as restantes instituições da ULSG) e os próprios regimes farmacoterapêuticos habituais (p. ex., um doente que faça terapêutica de um determinado medicamento em contexto de ambulatório, cuja validade seja inferior à sua próxima data de dispensa e inferior ao seu período de tratamento, não havendo outros doentes necessitados, seria mais favorável enveredar pela devolução). Estas avaliações intermédias são também importantes, na medida em que permitem inferir se os cálculos da QEE ou do ponto de encomenda precisam de ser reajustados, face àquilo que eram as previsões. Em caso do farmacêutico responsável optar pela devolução, decorre uma negociação com a entidade fornecedora, podendo ser acordada uma troca de produtos ou uma nota de crédito. As devoluções exigem emissão de uma guia de devolução onde se encontra(m) identificado(s) o(s) produto(s) em questão e de uma nota de devolução onde se apresenta o motivo deste procedimento. Os medicamentos a devolver ficam armazenados numa zona afastada dos restantes, enquanto aguardam recolha do fornecedor. O controlo de validades assume, porém, periodicidade diferente no caso dos MEP, benzodiazepinas, medicamentos hemoderivados, plasma e citotóxicos. Tanto os hemoderivados como os MEP e benzodiazepinas costumam ter um controlo semanal de validades e stocks, que no caso dos hemoderivados é ainda acrescido da verificação/registo e agrupamento dos lotes iguais, como forma de se obter um maior

controlo sobre o circuito destes medicamentos e de facilitar o momento da dispensa. O plasma possui um controlo mensal de validades e stocks e encontra-se armazenado fora dos SFHSM, mais concretamente em arcas congeladoras, nas instalações do laboratório de análises clínicas do hospital. Já os citotóxicos são controlados semanalmente em termos de validade e de stocks (normalmente às sextas-feiras após terem decorrido todas as preparações da semana na câmara). De resto, há que ter em conta, que além dos controlos de validade se fazem, periodicamente, controlos manuais de stocks com vista à sua eventual correção. Regressando aos aspetos gerais de armazenamento, refira-se que os vários medicamentos disponíveis respeitam uma sinalética de segurança própria, adotada pelos SFHSM, ao abrigo da redação atual da Norma n.º 20/2014, de 30 de dezembro e da Norma n.º 014/2015, de 6 de agosto (Anexo 2.4) ^{24,25}. Esta sinalética encontra-se também implementada nos SC, onde existem stocks de retaguarda sendo que se encontrava-se ainda em curso a sua implementação em alguns carros de emergência. A sinalética baseia-se num conjunto de etiquetas de suporte magnético, específicas por cada medicamento, que se encontram afixadas ao longo das várias prateleiras. Nas etiquetas é possível encontrar a DCI, seguida da abreviatura da forma farmacêutica, assim como uma barra colorida referente ao tipo de forma farmacêutica (estão também atribuídas barras coloridas caso se trate de benzodiazepinas ou psicotrópicos). A dosagem é um outro elemento presente e dependendo desta, para que se distingam bem as diferentes existentes, é atribuída uma cor, de acordo com uma escala que vai escurecendo do verde ao vermelho conforme se trate de dosagens mais elevadas, sendo que o vermelho é uma cor mais viva e chama mais à atenção para o risco acrescido que uma dosagem mais elevada pode representar. De forma obrigatória, está incluído o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM) e também sinais específicos caso se trate de um medicamento de alerta máximo (MAM) ou de um medicamento *Look Alike Sound Alike* (LASA). No que concerne aos MAM, isto é, aos medicamentos que lhes são intrínsecos um risco aumentado de provocar danos significativos ao doente em caso de utilização incorreta/acidental (entenda-se danos permanentes, eventualmente morte, e maiores custos em saúde), procurou-se elaborar a lista interna dos MAM, referenciados na Norma n.º 014/2015, de 6 de agosto, estando estes sinalizados através de um sinal de perigo amarelo ²⁵. Quanto aos medicamentos LASA, tratam-se daqueles em que existe uma maior suscetibilidade de ocorrerem equívocos devido a ortografia ou aspeto semelhante no acondicionamento secundário/primário, ou então ainda, devido a fonéticas similares. Na Norma n.º 20/2014, de 30 de dezembro (entretanto atualizada em dezembro do ano de 2015) pode ser encontrada uma listagem destes, que serviram de base à criação da lista interna dos SFHSM ²⁴. Sempre que se trate de medicamentos LASA a etiqueta possui um sinal de STOP e, eventualmente, aplicação da técnica “*Tall*

Man Lettering” com inserção de letras maiúsculas a negrito em porções da DCI, que auxiliem na distinção das ortografias/fonemas semelhantes. Para culminar este tema, importa abordar o controlo da temperatura, HR%, e luminosidade. A esmagadora maioria dos medicamentos e outros produtos de saúde devem encontrar-se em ambientes cuja temperatura não seja superior a 25°C e a HR% inferior a 60% ³. Tratando-se de medicamentos termolábeis, os valores de temperatura deverão oscilar entre os 2°C e os 8°C. O cumprimento de todos estes valores depende do correto funcionamento do ar condicionado e de uma monitorização contínua, que é conseguida através de diversos termo-higrómetros, que se encontram distribuídos pelos vários armazéns e que comunicam, permanentemente e em tempo real, os seus dados para uma plataforma online (ViGIE) onde é guardado todo o histórico de valores para posterior consulta (o que é útil para avaliar e corrigir eventuais discrepâncias face aos valores pretendidos e para cumprir determinadas exigências de empresas promotoras de ensaios de clínicos, que requisitem o historial destes parâmetros). Apesar dos frigoríficos possuírem indicação interna de temperatura e de, inclusivamente, fazerem soar alarmes quando se encontram fora dos valores de temperatura exigidos, sentiu-se necessidade de os equipar com termómetros que fazem também comunicação para a ViGIE. Esta plataforma gera ainda alarmes/avisos caso detete temperaturas ou valores de HR% fora dos intervalos admissíveis. Em nenhum dos armazéns há exposição solar, o que é uma vantagem quando se pretende controlar a luminosidade, todavia existe sempre a luz artificial, que pode ainda ser nefasta aos medicamentos fotossensíveis. Para resolver estes constrangimentos, é comum estes medicamentos permanecerem dentro de caixas opacas e por vezes serem envolvidos com folha de alumínio.

Percecionar todos os detalhes e complexidade inerente às diferentes soluções de armazenamento, para uma tão grande diversidade de produtos existente, exige um olhar crítico e atento para que se identifiquem as inúmeras estratégias. Desta feita, este foi um processo gradual que fui adquirindo desde a primeira semana de estágio e à medida que passei pelos vários setores. As minhas atividades foram, sobretudo, de cariz observacional, tendo ainda identificado alguns medicamentos fora do sítio que prontamente corriji o seu lugar. Foi ainda possível acompanhar de perto, alguns casos de negociação com os fornecedores, para que se procedesse à devolução e neste contexto, entender os vários aspetos burocráticos associados à emissão de documentação. No que toca à etiquetagem identificativa dos medicamentos, um dos momentos caricatos que surgiu e no qual ainda colaborei foi uma alteração do CHNM de uma série de psicotrópicos, emitida pelo Infarmed, o que exigiu corrigir quer a nível informático quer a nível físico estas etiquetas em todos os SC, para além dos armazéns dos SF. Estive ainda

envolvido nos controlos de stocks e validades de medicamentos hemoderivados e na sua arrumação por lotes, assim como na arrumação e conferência de stocks dos MEP.

4. Distribuição

A distribuição é uma das responsabilidades dos SF hospitalares e possui circuitos próprios, que serão descritos ao longo desta secção. Nela inserem-se uma série de objetivos que vão desde os mais óbvios, como seja a garantia de acesso de medicamentos e produtos de saúde aos doentes, que necessitem de cumprir regimes farmacoterapêuticos, quer em regime de ambulatório ou em contexto de outros SC, a objetivos mais particulares como a monitorização e adesão à terapêutica, uso correto e racional do medicamento. Para isto são tidos em conta aspetos farmacoeconómicos que permitam reduzir não só, os custos das terapêuticas, mas também o tempo despendido pela enfermagem na manipulação e nos processos administrativos em torno do medicamento^{3,26}. Existem dois grandes tipos de distribuição, a “não personalizada” onde os medicamentos e produtos de saúde envolvidos não são direcionados em particular para um doente em concreto e a “personalizada”, que obedece a um regime farmacoterapêutico estruturado e específico por cada doente e para um determinado período²⁶. É a partir dos SFHSM, que a atividade de distribuição se inicia para toda a ULSG (com exceção do Hospital N. Sr.^a da Assunção).

4.1. Distribuição Não Personalizada

4.1.1. Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados

Na distribuição por reposição stocks nivelados pretende-se garantir um acesso mais imediato ao medicamento. Neste modelo, existe um nível de stock qualitativo e quantitativo de medicamentos e produtos de saúde, que resultam de um acordo prévio entre os SFHSM, os SC (na pessoa do enfermeiro chefe e diretor de cada SC) e também as UCP²⁶. Destes produtos encontram-se excluídos alguns medicamentos, como é o caso dos pertencentes à lista interna de MAM, a generalidade dos medicamentos de controlo especial, medicamentos citotóxicos, medicamentos biológicos e bioequivalentes, a generalidade dos medicamentos dispensados em contexto de ambulatório e outros medicamentos ou dispositivos de valor dispendioso (p. ex.: os pensos de cloreto dialquilarbamoil só são dispensados, individualmente, por doente). As UCP possuem ainda mais algumas exceções relativas aos anéis vaginais, dispositivos intrauterinos (DIU), implantes subcutâneos, em que em todos estes se pretende controlar o desperdício e mau uso, pelo que, apenas, são dispensados para três meses, mediante envio das prescrições necessárias pelo enfermeiro chefe, sendo que as requisições iniciais têm de ser acompanhadas de justificação clínica e submetidas a aprovação ao Diretor Clínico dos Cuidados de Saúde Primários). Constituem também exceções a cianocobalamina

injetável e suplementos vitamínico, que são fornecidos, tipicamente, aos doentes carenciados e a sua dispensa exige envio do histórico de tomas e uma avaliação inicial por parte da CFT. Apenas as vacinas pertencentes ao plano nacional de vacinação seguem o modelo de stocks nivelados. Os acordos prévios, estabelecidos entre os SC e os SF, devem ser revistos, anualmente ou sempre que se justifique. Caso o farmacêutico entenda ser correto atualizar o nível de stock, deve comunicar a sua intenção ao enfermeiro chefe. O nível de stock assume-se como um stock de retaguarda ótimo, tendo por base entre outros detalhes, uma análise dependente de parâmetros como consumo/dimensão do serviço, aspetos de casuística dos doentes e de sazonalidade. Deste acordo resulta ainda a definição da frequência de reposição. No caso do HSM, mais concretamente nas enfermarias, existem dois dias semanais em que deve ser feita reposição de stocks, enquanto a periodicidade de reposição para as UCP é mensal. Cada unidade necessita, por isso, de efetuar requisições (com a relação dos produtos em falta/produtos em stock) via *e-mail*, até 3 dias antes da data de envio definida para que o farmacêutico consiga validar, atempadamente, e os TSDT preparem o pedido. No HSM a reposição de stocks nivelados encontra-se já, maioritariamente, a ser feita através de um sistema do tipo “*Kanban*”, que possibilita um controlo e gestão mais correto e rigoroso da utilização e fornecimento dos produtos, evitando-se, inclusivamente, erros de reposição. Neste sistema existe um ponto de encomenda específico por medicamento ou produto de saúde, que se atingido (os produtos consumidos têm de ser lidos pelos dispositivos *Personal Digital Assistant* para este fim) gera um pedido informático automático via GHAF, para reposição do nível de stock. Se validado, o pedido é preparado pelo TSDT responsável havendo conferência final do farmacêutico antes do envio. Embora o sistema “*Kanban*” traga muito mais controlo e rigor ao stock, trimestralmente, são feitas auditorias aos diferentes SC para verificação, *in loco*, dos stocks. Em serviços como as urgências, onde não existe “*Kanban*”, encontra-se também estabelecido um dia semanal limite para que seja feita a requisição via GHAF e outro dia onde é feita a entrega (eventualmente dois dias).

No decorrer do estágio foi possível acompanhar e colaborar em todas as fases deste tipo de distribuição (em particular nas enfermarias das Medicinas A e B), desde a validação, à preparação e conferência dos produtos, envio e arrumação no SC.

4.1.2. Distribuição por Pedido Extraordinário

Esta modalidade de distribuição surge da impossibilidade de resposta, por parte do sistema de stocks nivelados, no fornecimento de medicação em contexto de enfermaria, urgência ou noutros serviços ²⁶. Tratam-se, assim, de pedidos, frequentemente urgentes e excepcionais (feitos através do GHAF), de produtos de saúde/medicamentos que,

invariavelmente, exigem validação farmacêutica antes de serem preparados pelos TSDT. No serviço de urgência do HSM estes pedidos necessitam de justificação escrita em formulário próprio, por parte do médico responsável. No caso das UCP a justificação é apresentada via endereço eletrónico por parte do enfermeiro responsável. Após validação, a medicação é preparada e identificada com o nome do serviço e do doente e só então enviada pelo sistema pneumático ou alternativamente por um AO/enfermeiro do serviço requisitante. Durante o presente estágio foi possível acompanhar a validação destes pedidos e cooperar na sua preparação.

4.2. Distribuição Personalizada

4.2.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A DDDU é um sistema de distribuição que assegura a medicação dos doentes internados, por um período de 24 h ²⁶. Este tipo de distribuição permite aumentar a segurança do circuito do medicamento, diminuir o risco de interações, racionalizar melhor a terapêutica e custos, conhecer com detalhe o perfil farmacoterapêutico dos doentes e ainda permitir que os enfermeiros se foquem mais no doente e menos na medicação ³. O circuito da DDDU inicia-se com a prescrição eletrónica pelo médico ao nível das enfermarias, seguindo-se uma etapa de validação farmacêutica destas prescrições, que dá lugar à fase de preparação da medicação pelos TSDT. Durante a validação procura-se interpretar, verificar e despistar eventuais erros e identificar problemas e/ou potenciais problemas relacionados com medicamentos (PRM) que constem nas prescrições. A validação acontece, igualmente, no GHAF, estando o programa dotado de uma sinalética especial, indicativa do grau de urgência com que se revestem as alterações. Para se validar é necessário efetuar numa primeira instância, uma análise relacionada com os aspetos do doente, tendo-se assim em conta o seu sexo, idade, peso, altura, superfície corporal, eventuais comorbilidades, alergias, diagnóstico médico e outras observações e justificações clínicas (este historial clínico é consultável no programa Scínico), para além dos parâmetros laboratoriais disponíveis (acesso concedido através do programa *ModuLab*). A outra dimensão da validação envolve, naturalmente, o medicamento, em que se integra a informação anterior e se avaliam dados e aspetos como: a adequação da forma farmacêutica, contraindicações, precauções, interações medicamentosas (entre fármacos e alimentos), incompatibilidades/estabilidade, necessidade de diluição, adequação da via de administração e da dose, adesão à terapêutica, verificação da quantidade a dispensar para 24 h, bem como potenciais duplicações e omissões de fármacos. Toda esta extensa análise permite inferir sobre a adequação da terapêutica à condição clínica do doente. As alterações efetuadas ou propostas comunicadas aos prescritores são registadas, por enquanto, num documento *Excel*. Nos SFHSM a validação possui ainda especial atenção

aos fármacos que se destinam ao tratamento por SOS, visto parte destes se encontrar no stock de retaguarda das enfermarias, não necessitando de envio por DIDDU. O GHAF permite deixar avisos aos médicos e sugestões, contudo o procedimento em caso de erros ou suspeitas de erros decorrentes da prescrição, costuma ser o contacto via telefone. Nos SFHSM estão estabelecidas horas para o processamento (validação de toda a medicação para todos os doentes de uma dada enfermaria) dos vários serviços. Inicia-se logo pelas 9 h da manhã o primeiro grande processamento e o último, dependendo da enfermaria, terá horários de conclusão entre as 14 h e as 15 h e 30 min. Às sextas-feiras este processamento é feito para três dias (entenda-se sexta-feira, sábado e domingo), uma vez que o número de farmacêuticos em serviço, durante o fim de semana, é muito limitado. Algo semelhante acontece em vésperas de feriados onde o processamento é feito para dois dias. Todas as alterações feitas nas prescrições após o processamento final e que sejam de carácter urgente têm de ser feitas no formato de pedido extraordinário, devendo as enfermarias recorrer ao seu stock de retaguarda. Após validação farmacêutica, segue-se a preparação da medicação pelos TSDT. Esta é organizada por cassetes identificadas com o nome da enfermaria, o dia, o nome do paciente, o número do processo e o número da cama. Cada cassette é dividida em quatro secções para facilitar o cumprimento horário dos regimes posológicos ao longo dos vários períodos do dia (manhã, tarde, noite e SOS). Mandam as boas práticas que os módulos sejam conferidos previamente antes do envio, porém, nem sempre é possível fazer isto nos SFHSM ²⁶. Cada enfermaria possui estipulada uma hora diária de entrega da medicação, sendo esta assegurada por um AO. Por vezes as cassetes possuem ainda medicação que por algum motivo não foi administrada (frequentemente devido a alterações terapêuticas, altas ou óbitos), e que pode ser reintegrada no stock dos SF se se comprovar a sua integridade e qualidade. Periodicamente, as cassetes e os seus módulos são recolhidos dos serviços e são submetidos a limpeza e desinfeção.

Neste estágio, além da observação *in loco* da troca de módulos e preparação das cassetes, estive sobretudo envolvido na etapa da validação. De entre as falhas na prescrição que mais presenciei durante esta etapa, posso referir esquemas terapêuticos inadequados envolvendo doentes com história de problemas renais e simultaneamente, posologias desajustadas de antibióticos nefrotóxicos (p. ex.: vancomicina) com outros fármacos potencialmente nefrotóxicos que deterioraram a função renal, tendo-se optado pelo doseamento e monitorização farmacocinética para ajuste posológico. Surgiram ainda algumas duplicações fruto de alterações de dosagem de alguns medicamentos e não descontinuação informática da dosagem anterior. Por último, referir alguns doentes com história de gota/hiperuricemia (alguns doentes já com litíase renal) e prescrição de diuréticos tiazídicos e alopurinol, o que poderia agravar a nefrolitíase e hiperuricemia,

atendendo que estes diuréticos induzem uma maior excreção do metabolito ativo do alopurinol (oxipurinol).

4.2.2. Distribuição a Doentes em Regime de Ambulatório

A constante evolução das tecnologias intrínsecas ao medicamento, em consonância com a necessidade de rentabilizar recursos (reduzir custos de internamento e eventuais custos que possam advir de infeções nosocomiais) e de oferecer cuidados de saúde o mais ajustados possível à condição clínica dos doentes, levou ao nascimento da dispensa em ambulatório, permitindo a continuidade dos tratamentos em ambiente familiar ³. O ambulatório surge também como um instrumento de vigilância de determinadas terapêuticas potencialmente tóxicas (p. ex.: fármacos de curta janela terapêutica) que estão associadas a um maior risco de efeitos adversos graves. Nesta modalidade de distribuição, a prescrição e dispensa obedece a um conjunto de normas concretas que são aplicáveis a medicamentos e produtos de saúde administrados em regime de ambulatório (entenda-se hospital de dia, cirurgia de ambulatório, consulta externa e serviço de urgência) e que se pautam de caráter gratuito (podendo isto também derivar de participações especiais definidas em diplomas legais ou de decisões do conselho de administração, por doente – ver Apêndice 2.3 para mais detalhes). A FH pode ainda vender medicamentos a partir do ambulatório, sempre que se comprove rotura de stock nas farmácias comunitárias (FC), mediante averiguação no Infomed e comprovativo da FC ^{1,27}. No sentido de aumentar a segurança da prescrição e dispensa e facilitar a comunicação entre profissionais de saúde, esta tem de ser efetuada por meios eletrónicos, através da utilização de sistemas informáticos (no caso dos SFHSM, usa-se, então, o GHAF) ²⁷. As receitas podem ser desmaterializadas, materializadas ou manuais (caso ocorra falha dos sistemas eletrónicos/informáticos) sendo estas modalidades, aplicáveis a prescrições oriundas do hospital de dia, consulta externa, cirurgia de ambulatório e serviço de urgência ²⁷. Olhando ainda à dispensa, referir que esta não deve exceder a quantidade necessária para 30 dias de tratamento, não obstante esta possa ser ajustada, tendo em conta a data da próxima consulta dos doentes ²⁷. As dispensas que ultrapassem este prazo de trinta dias, terão de ser autorizadas pelo conselho de administração (nos casos do Vírus da imunodeficiência humana (VIH) e cirurgia de ambulatório estão legisladas exceções especiais) ²⁷. Antes de ocorrer a dispensa propriamente dita, o farmacêutico valida, naturalmente, a prescrição, sendo que para o hospital de dia e para os cuidados domiciliários, nos SFHSM, a validação é feita com uma semana de antecedência. À chegada do doente pela primeira vez, é necessário verificar a sua identidade (com o cartão de cidadão ou de utente) devendo este preencher um termo de responsabilidade sobre as condições de utilização dos medicamentos e seu

cumprimento. Nesta primeira dispensa, os SFHSM fornecem ainda um cartão da farmácia que deve ser apresentado nas dispensas seguintes.

Durante a semana em que pude participar nas várias atividades do ambulatório constatei que, efetivamente, existe todo um cuidado na validação atempada e na forma como se explicam os vários aspetos relacionados com a medicação ao doente (mediante a sua literacia), procurando-se uma linguagem simples e objetiva. A validação é realmente um passo fulcral na dispensa, no qual colaborei novamente, sendo que de entre os problemas relacionados com a prescrição com que mais me deparei, destaco a tentativa de prescrição de medicamentos que exigem determinada especialidade médica por médicos de especialidades não previstas legalmente ou ainda situações de formas farmacêuticas prescritas e inexistentes em stock. A minha passagem pelo ambulatório foi extremamente curta (menos de uma semana), pelo que nem me foi dada grande liberdade para atender os doentes.

4.2.3. Distribuição de Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial

4.2.3.1. Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Atentando ao Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, a dispensa dos medicamentos portadores de substâncias ativas pertencentes às tabelas I, II (excetuando-se a II-A), III e IV presentes na redação atual do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, tem de ser feita ao abrigo de uma requisição escrita, devidamente assinada e autenticada entre as partes, que se traduz no preenchimento do “Anexo X” (Apêndice 2.4) disposto na Portaria n.º 981/98, de 18 de setembro¹⁴⁻¹⁶. Esta classe de medicamentos não é enviada à semelhança de outros, sendo, inclusivamente, o farmacêutico a preparar os pedidos. Particularizando o caso mais frequente nos SC, referir que estes possuem um pequeno armazém avançado para os MEP, pelo que os pedidos (via GHAF ou telefone) acontecem somente quando o stock termina. Sucede-se assim nova etapa de validação do farmacêutico, que caso dê parecer positivo inicia a sua preparação e preenchimento da requisição por via do “Anexo X”. O mesmo enfermeiro que faz o pedido é aquele que se deve dirigir, posteriormente, aos SF para receber a medicação. Se tudo estiver em conformidade, o enfermeiro assina o “Anexo X” e regressa ao SC com a folha original, onde à medida que os medicamentos forem sendo administrados os enfermeiros devem registar, no mesmo anexo, o nome do doente, o número do processo clínico, a quantidade administrada, a data da administração, rubricando. Assim que toda a quantidade fornecida for administrada a folha original tem de ser devolvida aos SF. Caso não exista nenhuma irregularidade, o original e duplicado são arquivados por um prazo não inferior a três anos¹⁶. A medicação dispensada que não seja administrada deve ser devolvida aos SF. Tanto os movimentos dos MEP como os das benzodiazepinas são comunicados trimestralmente ao Infarmed¹⁶.

No decurso do estágio acompanhei e auxiliei o farmacêutico responsável na preparação dos pedidos, na ordenação, organização e conferência das versões originais e duplicadas do “Anexo X”, bem como na comunicação dos movimentos para o Infarmed.

4.2.3.2. Medicamentos Hemoderivados

Os hemoderivados constituem um grupo de medicamentos de dispensa exclusiva em ambiente hospitalar, cujo circuito se encontra legislado ao abrigo do Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro, por forma a minimizar o risco de disseminação de doenças infecciosas transmitidas pelo sangue nestas terapêuticas ²⁸. É neste cenário que surge o impresso de requisição de hemoderivados de duas vias (“Via Farmácia” e uma “Via Serviço”) (Anexo 2.5), o qual é obrigatório no ambiente hospitalar para qualquer requisição, processo de distribuição ou administração de hemoderivados ²⁸. A prescrição médica decorre com o preenchimento dos “quadros A e B” (na “Via Farmácia”), onde no A são registados os dados referentes à identificação do médico e do doente, e no B a justificação clínica, dose e posologia. Já o “quadro C” é da responsabilidade do farmacêutico, informando que medicamento hemoderivado se está a dispensar, assim como a quantidade, o número de lote, o laboratório fornecedor e o número de CAUL. Quando o preenchimento termina, a “Via Serviço” é arquivada no processo clínico do doente, ficando ambas as vias arquivadas durante um período de 50 anos. Em termos da preparação destes pedidos, no SFHSM obedece a uma etiquetagem específica de cada unidade medicamentosa (contém a identificação do doente, idade e nome completo, número do processo clínico, número da cama, SC requisitante, hora da administração), para além de que são dispensadas preferencialmente unidades do mesmo lote. A etiqueta possui ainda um código único, específico da unidade medicamentosa e do doente em questão. Todos os medicamentos que não sejam administrados em 24h, têm de ser, forçosamente, devolvidos ao SF.

Neste circuito em concreto, tive oportunidade de preparar algumas vezes a medicação solicitada (sempre supervisionado).

5. Produção e Controlo

Cabe ao farmacêutico providenciar medicamentos à população, seja esta responsabilidade tanto no aprovisionamento e dispensa, como na sua preparação ²⁹. Esta secção é, assim, dedicada à área da farmacotecnia, abordando tanto preparações estéreis como não estéreis. Cada tipo de preparação possui exigências e especificações de qualidade próprias, o que conduz até à vertente “controlo” desta área, onde em cada preparação tem de ser assegurado o cumprimento das Boas Práticas de Fabrico, com vista à segurança e eficácia ³. Por ora, nos SFHSM a preparação de nutrição parentérica

e outras preparações estéreis encontra-se indisponível, pelo que não será explorada aqui.

5.1.Reembalagem e Reetiquetagem

Tanto a reembalagem como a reetiquetagem nascem de uma necessidade imperiosa de se acautelar a segurança e qualidade do medicamento, sempre que se deseja uma dosagem indisponível na indústria farmacêutica ou quando os medicamentos possuem um acondicionamento inadequado ao modelo de distribuição desejado. Nos SFHSM existe o cuidado de adquirir formas farmacêuticas sólidas cujo acondicionamento primário seja do tipo unidose (como é o caso dos blisters) ou permita adaptação para utilização em DIDDU. Esta estratégia permite, assim, economizar tempo e recursos, evitando-se a reembalagem de imensas unidades. Os SFHSM procedem ao fracionamento de medicamentos com vista à obtenção de dosagens individualizadas, tornando-se essencial a reembalagem, uma vez que esta técnica obriga à remoção do medicamento da sua forma de acondicionamento original, fazendo com que seja necessário criar condições de segurança e estabilidade contra os agentes ambientais e contra eventuais contaminações cruzadas. A reembalagem pressupõe um acondicionamento na forma unitária e individualizada, por via de um invólucro plástico selado que geralmente é transparente e onde numa das faces consta um rótulo com o nome DCI, o lote, o prazo de validade e a data em que se procedeu à reembalagem. Como seria de prever, estas técnicas são de especial relevância na dispensa em regime de DIDDU, poupando tempo aos enfermeiros e reduzindo erros de administração ou de fracionamento. Quer a validade quer o lote originais não são conservados nos processos de reembalagem/fracionamento, ainda que existam exceções no que toca à validade. A alteração destes dados prende-se com o facto de que após remoção dos medicamentos do seu acondicionamento original, estes ficam sujeitos a condições ambientais, que podem levar à perda da sua estabilidade. Sempre que ocorre produção de um novo lote, é necessário efetuar o seu registo em folha própria (Anexo 2.6). A execução da reembalagem cabe ao TSDT responsável, sendo que nos SFHSM o fracionamento ocorre ainda por via manual. Estes procedimentos implicam o uso de luvas e desinfeção prévia do espaço, do material de corte e da máquina semiautomática com etanol 70% (v/v). Todos os medicamentos reembalados carecem de validação farmacêutica antes de poderem ser libertados para o armazém ou para os SC. A ausência de determinados dados no acondicionamento primário como o nome DCI, o lote, o prazo de validade, a via de administração ou a dosagem impossibilita que os medicamentos sejam dispensados de forma segura. Este problema levou a que nos SFHSM se optasse pela reetiquetagem, contornando os custos e desvantagens da reembalagem. Tal como na reembalagem, existe uma folha específica para o registo de todas as operações de

re Etiquetagem (Anexo 2.7), sendo responsabilidade do farmacêutico averiguar a conformidade deste processo.

Este estágio possibilitou-me participar em todas as etapas da embalagem e re Etiquetagem, com especial enfoque para os aspetos da validação e libertação de lotes.

5.2. Preparações Estéreis - Reconstituição de Fármacos Citotóxicos

Os medicamentos citotóxicos têm como principal propósito o combate da proliferação e crescimento celular, sendo utilizados mais frequentemente no HSM contra neoplasias, em esquemas terapêuticos neo-adjuvantes, adjuvantes ou de indução da remissão. Inserem-se no grupo das preparações estéreis, visto possuírem um controlo muito apertado do ponto de vista microbiológico (minimização da existência de pirogénios e microrganismos), já que se destinam a doentes ou vias de administração cujo risco de infeção é elevado. Estas operações obedecem a técnicas e procedimentos assépticos rigorosos, estipulados internamente e que exigem uma equipa previamente qualificada e permanentemente atualizada ³⁰. Periodicamente, estes profissionais devem ser avaliados pelo serviço de medicina ocupacional e trocar de funções, de modo a equilibrar níveis de stress pessoal e de exposição ocupacional ³⁰. Nos SFHSM o espaço destinado aos citotóxicos situa-se segregado, envolvendo uma sala de preparação e uma antecâmara. Cada uma destas áreas deve cumprir com os limites especificados pela ISO 14644-1 para a concentração de partículas no ar (consoante a sua dimensão), seguindo-se um racional de redução gradual destas à medida que a proximidade da sala de preparação aumenta. É na sala de preparação que decorrem as várias operações de reconstituição, já que é o único espaço onde se garantem condições ótimas de contaminantes, sejam eles do tipo microbiológico ou outros. A sala de preparação possui pressão negativa e encontra-se equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) de classe II B1, portadora de dois filtros *High-Efficiency Particulate Arrestance*, que purificam o ar que entra na zona de trabalho. Semestralmente, decorrem atividades de manutenção e auditorias contratadas em que se procede à qualificação/classificação da CFLV, da sala de preparação e antecâmara. Apesar de todas estas auditorias e manutenções, quinzenalmente é feito um controlo microbiológico em articulação com o serviço de microbiologia do hospital, registando-se todos os métodos, resultados e ações tomadas. No método das placas de sedimentação são colocadas duas placas de cultura abertas em contacto com o ar durante 4 h, sendo uma para o ar da sala de preparação e outra para o ar circulante da CFLV (após limpeza da câmara). Já a técnica das “dedadas de luva” decorre no final das preparações diárias, em que cada operador pressiona levemente os cinco dedos de cada mão (com as luvas por desinfetar) numa placa de cultura distinta. Por fim, no teste da inoculação de amostras de superfície recorre-se a

uma zaragatoa para recolher amostras dos diversos locais e equipamentos da sala de preparação, que são posteriormente inoculadas em placa de cultura. A sala de preparação possui também uma janela de segurança e um *transfer* (juntamente com um intercomunicador) por onde devem entrar todos os materiais necessários e por onde saem os medicamentos já preparados. Existe um controlo muito rigoroso das condições ambientais da sala de preparação, com registo diário da pressão (o diferencial de pressão entre a sala de preparação e antecâmara ronda os 5 a 20Pa), temperatura (ideal entre os 18°C-22°C) e HR% (ideal entre os 40±5%-60±5%). A antecâmara, para além de ser fulcral no processo de limpeza gradual do ar, constitui ainda a sala que possibilita os operadores verificarem a correta colocação do seu equipamento de proteção individual (EPI), possuindo ainda o *kit* para contenção de derrames. Sempre que ocorram derrames e exposições acidentais, o profissional envolvido deve ser avaliado por um médico e tem de participar a ocorrência através de uma folha de notificação própria que permanece arquivada, descrevendo o acidente, lesões e medidas tomadas.

A prescrição da terapêutica citotóxica é feita por intermédio do GAHF, respeitando os protocolos terapêuticos internos definidos na CFT. Na prescrição são fornecidos dados da identificação do doente, o seu peso, altura e superfície corporal, são apresentados o ciclo de tratamento e o protocolo identificativo dos citotóxicos a administrar, juntamente com as soluções de diluição, a pré-medicação e as vias de administração. Tendo presente o risco biológico destes medicamentos, as prescrições do serviço de oncologia são as únicas que nos SFHSM carecem de dupla validação farmacêutica, havendo atenção redobrada quanto à duração do tratamento/ciclo de tratamento, estabilidade, compatibilidade do tipo de soluções reconstituintes, volume e via de administração. Na sequência da validação são normalmente impressas duas etiquetas que cumprem a função de rótulo, quer da preparação final, quer do acondicionamento exterior, particularmente quando se trata de reconstituições envolvendo fármacos fotossensíveis ou nos fármacos potencialmente irritantes e/ou vesicantes. O rótulo apresenta ainda a identificação, o número do processo do doente, a ordem de administração, o número e dia do ciclo, a dosagem, a forma farmacêutica, o nome DCI, o volume usado na preparação, a identificação das soluções de diluição e seu volume, o volume final da preparação, a duração da perfusão, as condições de conservação e a data da reconstituição. Antes que a preparação propriamente dita se inicie, é necessário assegurar que os materiais, fármacos e outras soluções para reconstituição, possam ser devidamente rastreados, pelo que no momento da separação e recolha do material a usar se registam os lotes e prazos de validade. Os *disposables* utilizados são registados numa ficha específica, ao passo que os dados dos fármacos e soluções/soros são reportados informaticamente. Todo o processo de agrupamento dos

materiais decorre com luvas cirúrgicas e nenhum material pode entrar na sala de preparação sem antes ser cuidadosamente selecionado e borrifado com etanol a 70% (v/v) e limpo com toalhetes desinfetantes. Nos SFHSM a manipulação é da responsabilidade do TSDT, cabendo por seu turno ao farmacêutico validar/monitorizar todas as operações (incluindo a manipulação), confirmando os volumes a transferir e as soluções a utilizar. O uso de EPI é essencial, nomeadamente uma farda de bloco operatório, touca, bata (de mangas compridas e elásticas) e protetores de calçado impermeáveis, máscara P2 S/SL ou P3 S/SL, luvas estéreis (colocadas após desinfeção assética das mãos e trocadas a cada 30 min). Estando o equipamento devidamente colocado, segue-se, finalmente, a etapa de preparação em que os trabalhos são coordenados no sentido de primeiramente se manipularem os fármacos que apresentam menor toxicidade. Aquando da conclusão da reconstituição, o farmacêutico verifica se tudo se encontra conforme e de acordo com as recomendações, rotulando o medicamento e embrulhando-o em folha de alumínio (aqui é colocado outro rótulo, devido às características vesicantes ou irritantes). O medicamento preparado é ulteriormente acondicionado dentro de um saco plástico e colocado em malas térmicas, hermeticamente fechadas e identificadas, que circulam pelo *transfer*, para que o AO responsável proceda ao transporte até ao SC. Todos os resíduos e materiais contaminados provenientes da preparação dos citotóxicos são depositados, primeiramente, num contentor amarelo rígido que se encontra no interior da CFLV e só então, depois, num contentor de saco vermelho (é neste saco que se depositam também o EPI contaminado). A cada 2h, tanto o TSDT como o farmacêutico devem fazer um intervalo de 30min, registando estes tempos através de um sistema eletrónico que faz esta monitorização. Ao fim dos trabalhos diários, a CFLV é desligada e devidamente limpa e desinfetada. A limpeza deste departamento é diária e tem de ser registada, decorrendo de acordo com as diretrizes do plano de limpeza interno desta área, em que qualquer limpeza se deve iniciar da zona mais limpa para a mais suja (na CFLV decorre no sentido do fluxo do ar, ou seja, do topo das paredes para baixo).

A minha passagem neste setor foi extremamente curta, por indisponibilidade do farmacêutico responsável. Ainda assim, tive oportunidade de participar num circuito completo, desde a validação, emissão de rótulos, seleção e limpeza de materiais, à observação da preparação propriamente dita em contexto de CFVL (aprofundando procedimentos da técnica assética). Participei, igualmente, na limpeza inicial da CFLV e na desinfeção e desembalagem dos materiais necessários aos trabalhos.

5.3. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis

Neste tópico serão abordadas as preparações ditas não estéreis, não tão exigentes ao nível da contaminação microbiológica, já que não se destinam à administração

intravenosa, não havendo, por isso, necessidade de um controlo tão apertado. Ainda assim, isto não significa que estas preparações não se revistam de uma panóplia de exigências, tanto ao nível das técnicas, materiais e matérias-primas usadas como em termos das instalações. Este tipo de preparações engloba medicamentos manipulados sejam eles fórmulas magistrais ou outras preparações officinais. Neste contexto, destacar que estes medicamentos só podem ser elaborados por um farmacêutico, seja ele o diretor dos SF ou um farmacêutico que possua a responsabilidade de supervisão delegada pelo DT (caso dos SFHSM) ²⁰. Estes medicamentos exigem instalações adequadas, convenientemente ventiladas, iluminadas, com condições de temperatura e HR% controladas e de fácil limpeza. Os SFHSM possuem um laboratório de área suficiente e no qual é possível a preparação, controlo, rotulagem e acondicionamento, através de equipamentos e materiais igualmente obrigatórios, expressos na Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro. Os materiais e equipamentos devem ser mantidos limpos e em bom estado de funcionamento, estando obrigados a controlo e calibração periódica, para que se promova a exatidão e precisão das medições ²⁰. Em termos documentais, o laboratório possui um arquivo de fichas técnicas, fichas de segurança, certificados de análise de matérias-primas e materiais, além das fichas de preparação de cada manipulado (arquivadas durante 3 anos), modelos de rótulos e o formulário galénico português. A validação da prescrição deve ter em conta que, com exceção dos manipulados de uso cutâneo, manipulados pediátricos para obtenção de doses otimizadas, ou ainda dos manipulados para uso em doentes portadores de condições de administração ou farmacocinética alteradas, não é permitida a incorporação de especialidades farmacêuticas, sempre que se verifique a existência no mercado de uma especialidade com a dosagem ou forma farmacêutica pretendida ²⁹. Adicionalmente, a Deliberação n.º 1985/2015, de 2 novembro, define um conjunto de substâncias proibidas a ter em atenção. Após validação, reúne-se, a documentação necessária para a preparação desejada, nomeadamente, as fichas de preparação (as preparações intermédias exigem também ficha individual). Na fase de preparação é necessária atenção redobrada à limpeza das superfícies onde esta se realiza, bem como dos materiais envolvidos, minimizando o risco de contaminação cruzada. Estando todo o material, matérias-primas e instrumentos necessários disponíveis, ligados e em bom estado, dá-se início ao preenchimento da ficha de preparação. À medida que vão sendo executadas as diversas medições, o farmacêutico confere, vai anotando e rubrica até eventual aprovação de lote (só acontece após realização dos ensaios de verificação). Se o medicamento estiver conforme é necessário acondicioná-lo e rotulá-lo, devendo os materiais de acondicionamento garantir estanqueidade e compatibilidade com as substâncias que o integram.

A minha colaboração nesta área estendeu-se ao longo de todo o estágio, tendo apoiado na elaboração de diversas preparações. O manipulado mais comum era uma suspensão oral de nistatina composta, desenhada para os doentes oncológicos, que sofrem de mucosite acompanhada de candidíase oral. A par deste, eram também comuns pedidos de soluções de ácido acético a 5% (v/v) e soluções de Lugol por parte do serviço de ginecologia/obstetrícia, para uso nas colposcopias. Com alguma frequência, existiam também prescrições de suspensões orais de trimetropim e nitrofurantoína.

6. Atividades de Farmácia Clínica

Recentemente a *European Society of Clinical Pharmacy* atualizou a definição de farmácia clínica, esclarecendo ser uma prática restrita ao farmacêutico, cujo foco é a otimização/monitorização do uso do medicamento, centrando-se no doente, na saúde pública, passando ainda pela investigação³¹. Todas as práticas inerentes à farmácia clínica provaram reduzir a morbidade e mortalidade desencadeada por medicamentos³. Seguidamente serão exploradas, unicamente, as áreas de que os SFHSM dispunham.

6.1. Farmacovigilância

Melhorar a segurança dos medicamentos através de uma monitorização contínua baseada na prevenção, deteção e avaliação de reações adversas ao medicamento (RAM) é o grande propósito desta área. A farmacovigilância permite a defesa do doente, alterando e otimizando práticas estabelecidas sempre que necessário (isto significa alterações muitas vezes de guidelines clínicas, emissão de recomendações de utilização, alterações do Resumo das Características do Medicamento (RCM)/folheto informativo, restrições de utilização, suspensões temporárias ou mesmo até, revogação de AIM)³². Sabendo da existência de dados que apontam para que cerca de 5% das admissões hospitalares sejam devidas a RAM, sabendo que as RAM constituem igualmente a quinta causa de morte na Europa, fica claro que é premente dotar as instituições e o país de um bom sistema de farmacovigilância³³. Além destes factos, nem sempre em contexto de ensaios clínicos de fase I, II ou III é completamente possível apurar todas as conclusões em termos de RAM/segurança. Todas as RAM são passíveis de notificação, ainda que exista particular atenção para as que são graves e levem a óbitos, risco de vida, anomalias congénitas/malformações, hospitalização, incapacidade, RAM inesperada e não descritas no RCM ou os casos de suspeita de aumento de frequência de RAM³⁴. O HSM encontra-se integrado na Unidade Regional de Farmacovigilância da Beira Interior e é nela que as notificações são alvo de processamento e análise. Por forma a desenvolver estratégias de desburocratização, não só para o aumento do número de notificações, como para estudos internos, foi criada a Comissão de Farmacovigilância da ULSG que

coopera ativamente neste âmbito. Na ULSG as notificações são reportadas a partir de uma plataforma online interna (HER+), que além de comunicar diretamente com o Infarmed, permite o armazenamento de todo o historial de notificações. Em serviços como a urgência, seria por vezes hercúleo elaborar as notificações, pelo que aos profissionais de saúde basta um telefonema ou envio de e-mail para os SF para oficializar o procedimento, descrevendo com algum detalhe o sucedido.

Neste estágio, infelizmente, não tive oportunidade de notificar ou assistir à notificação de qualquer RAM, embora tenha contactado com as diversas plataformas.

6.2. Farmacocinética Clínica

Esta disciplina possui como foco a otimização e controlo individual dos regimes posológicos, assegurando que estes se desenrolam de forma segura e eficaz, não saindo fora daquilo que são as margens terapêuticas. Esta disciplina assume especial interesse quando se trata do uso de fármacos de margem terapêutica estreita, prevenindo, por conseguinte, eventuais sobredosagens ou subdosagens ³⁵. Para além da margem terapêutica, a intervenção farmacocinética ganha grande relevância/é aplicável noutros contextos, mais concretamente: quando os fármacos em questão possuem correlação entre as concentrações séricas e a resposta farmacológica, quando existe ausência de correlação entre a dose administrada e os efeitos farmacológicos observados em doentes portadores de condições fortemente impactantes nos parâmetros farmacocinéticos, (como seja a insuficiência renal, hepática, síndrome de má absorção, etc.) e ainda nos casos em que há inexistência de indicadores clínicos ou laboratoriais adequados, que permitam acompanhamentos e interpretações mais acessíveis ³⁵.

Nos SFHSM procede-se, sempre que necessário, à monitorização da vancomicina e dos aminoglicosídeos (sobretudo gentamicina e ampicilina), que são fármacos marcadamente nefrotóxicos e de margem terapêutica estreita. A monitorização decorre no programa *Precise PK*, permitindo ajustes baseados na área sob a curva (AUC), utilização de um modelo bicompartimental, seleção de fatores indutores de interferência farmacocinética (p. ex.: obesidade, etnia) e ainda calibração contínua, face ao tipo de doentes do HSM. Esta foi uma das áreas que considere mais interessante neste estágio, tendo sido possível simular alguns casos, tanto com aminoglicosídeos como com vancomicina. Gostaria de ter participado mais no acompanhamento e colaboração destes doseamentos, mas ainda assim foi possível abordar alguns casos reais, apresentando um destes casos no Apêndice 2.5.

6.3. Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos envolvem um ou mais ME e destinam-se à descoberta ou comprovação de efeitos clínicos, farmacológicos, farmacodinâmicos ou

farmacocinéticos, caracterizando o seu perfil de efeitos adversos. Em qualquer ensaio e mesmo nas situações de uso compassivo, ressalve-se sempre, a estrita obrigatoriedade de aprovação de realização prévia, quer por parte do Infarmed (avalia a relação risco-benefício destes ensaios), mas também por parte da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) e ainda por parte da Comissão de Ética Hospitalar (CEH) ³⁶. Já a monitorização e supervisão do ensaio é da responsabilidade do Infarmed e da CEIC ³⁶. Nenhum ensaio pode recrutar indivíduos sem que exista autorização dos próprios ou do cuidador, por via de um consentimento informado (também aplicável ao uso compassivo), livre e esclarecido, onde conste toda a informação (de forma clara e objetiva) sobre os riscos, as consequências, o alcance e natureza do estudo ³⁶. São os SF que detêm o controlo da maior parte do circuito dos ME, o que lhes acarreta uma responsabilidade acrescida e o dever de elaboração de documentos internos referentes a este circuito que visam garantir a segurança, transparência e rastreabilidade destes medicamentos ³⁶. O farmacêutico hospitalar tem a seu cargo, etapas que vão desde a receção, armazenamento, preparação, recolha e devolução, dispensa, elaboração de diretrizes de administração à destruição.

No HSM cada ensaio agrega um investigador principal, normalmente um médico, e um dossier denominado de “*Pharmacy File*”, que reúne toda a documentação importante (p. ex.: resumo e protocolo do ensaio, alertas e advertências, cópias das autorizações do Infarmed, CEIC e CEH, formulários de receção, dispensa, prescrição e recolha etc.). As plataformas digitais assumem-se como a interface mais comum de comunicação entre os SF e o promotor, onde é necessário introduzir todos os movimentos (receção, dispensa, devolução/destruição, etc.) referentes ao medicamento para que seja possível um maior rastreamento e controlo. Por ser um circuito diferenciado, os ME (juntamente com a sua documentação) estão segregados numa sala reservada (incluem-se aqui os ME a dispensar e em quarentena). Na receção é feita uma conferência ao abrigo de uma “*Checklist de Receção*” interna, avaliando-se em confrontação com a documentação enviada (o promotor deve enviar o certificado de *compliance*, com o descritivo de lotes e quantidades de ME), a integridade, quantidades, lotes, validade e conservação (medicamentos de frio implicam verificação dos *Data Loggers* no período correspondente ao transporte) dos kits. No armazenamento, apenas referir que o controlo de temperaturas e HR% é feito também através da rede termómetros e termo-higrómetros espalhados pelo serviço. O facto de serem ME, não invalida a sua prescrição, e esta deverá ser emitida pelo médico nos termos de formulário interno próprio. Os campos relativos à dispensa são da responsabilidade do farmacêutico, sendo registado o número de embalagens dispensadas, lotes, prazos de validade e *compliance*, devendo todas as embalagens ser identificadas com um número

atribuído ao doente/participante (não se utiliza o nome). O participante deve assinar este formulário, comprovando a posse dos medicamentos. Os ME que se destinem a reconstituição/preparação devem ter sempre por base as recomendações do protocolo do ensaio, ainda que no caso dos citotóxicos estes devam também ser reconstituídos à luz das boas práticas, já amplamente discutidas em secção própria. Se, porventura, houver devolução de medicamentos por parte dos participantes, os SF procedem a este registo, colocando-os em quarentena, assinalando sempre a data de devolução por parte do participante e a data de devolução ao promotor.

Apesar de terem existido ensaios clínicos em curso no período de estágio, não foi possível ter um contacto muito extenso com os ME. Pude perceber, apenas, alguns detalhes do circuito as obrigações legais e o controlo e comunicação mensal dos registos de temperatura.

6.4. Informação e Documentação

Possuir conhecimento científico e técnico atualizado que seja útil, tanto para os doentes como para os profissionais de saúde que sintam necessidade de esclarecer dúvidas, exige ao farmacêutico uma formação e investigação contínua, isto porque a ciência vai evoluindo e oferecendo novas informações. O próprio farmacêutico necessita de ter este conhecimento atualizado para poder discutir corretamente cada assunto. Nesta lógica, urge que os SF ou o hospital dotem os seus profissionais deste conhecimento através de formações realizadas por entidades externas ou mesmo pelos profissionais de saúde institucionais. O farmacêutico deve, assim, integrar-se em projetos de investigação ou construção de documentação interna, que melhorem ou sistematizem aspetos decorrentes do uso do medicamento. Nos SFHSM tem-se tentado suprir estas necessidades com formações diversas ministradas por entidades externas e internas. A este respeito tive oportunidade de assistir a uma formação integrada nas atividades da Comissão de Prevenção e Tratamento de Feridas (CPTF), referente ao uso racional do material de penso com ação terapêutica. Foi-me dada ainda a oportunidade de preparar um tema que suscitasse interesse, tendo selecionado um anticorpo monoclonal, o lecanemab, recentemente descoberto e já aprovado pela *Food and Drug Administration* e que se encontrava em avaliação pela agência europeia homóloga.

7. Comissões Técnicas Hospitalares

Na ULSG estão presentes diversas comissões técnicas que atuam enquanto órgãos multidisciplinares de apoio técnico, propõem linhas orientadoras de ação e zelam pelos aspetos estratégicos, de qualidade e segurança da instituição. Algumas destas comissões pautam-se de um cariz regulamentar legal que estipula também a sua composição. É dever do farmacêutico participar em todas as comissões técnicas sempre que for

nomeado para tal ². Entre as comissões de presença obrigatória do farmacêutico, cite-se a CFT, a Unidade Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (UL-PPCIRA) e a Comissão de Ética ³⁷⁻³⁹. Na ULSG o farmacêutico marca presença ainda na CPTF e na Comissão de Farmacovigilância (que foi já abordada anteriormente).

A CFT procede à coordenação/seleção das orientações terapêuticas, numa perspetiva de utilização mais racional e eficiente do medicamento, que garanta o seu acesso equitativo a todos os doentes à luz das evidências de custo-efetividade, do conhecimento consolidado em termos de farmacologia clínica e de uma constante monitorização das prescrições ³⁷. Normalmente a CFT é presidida pelo Diretor Clínico, ainda que este possa nomear outro médico especialista para este fim ³⁷. É da tutela do conselho de administração a nomeação dos membros integrantes por um período de três anos, indigitando entre seis a dez elementos (em paridade de médicos e farmacêuticos) ³⁷. A CFT deve reunir-se semanalmente, mas poderão existir reuniões extraordinárias ³⁷. Passando à UL-PPCIRA, esta atua com vista à redução da incidência de infeções no ambiente das instituições de saúde, promovendo um uso correto e responsável dos antimicrobianos, que permita, um decréscimo da taxa de resistências existente ³⁸. A UL-PPCIRA tem, por conseguinte, uma participação especial no circuito dos antibióticos de reserva. Deste modo, todas as prescrições que envolvam quinolonas, carbapenems, ceftolozano/tazobactam, ceftazidima/avibactam, colistina, vancomicina, linezolid, daptomicina ou outros antibióticos recém introduzidos no mercado, têm de ser avaliadas e validadas por esta comissão, num período inferior a 72h ³⁸. Esta comissão é dirigida por um médico e dela fazem parte pelo menos um patologista clínico/microbiologista, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ³⁸.

Relativamente à CEH, a sua missão é fomentar bons valores e princípios éticos, que protejam a dignidade e integridade do Ser Humano. A CEH é composta por número ímpar de membros, não inferior a cinco nem superior a onze elementos (incluindo um presidente e vice-presidente eleitos de entre os seus membros) ³⁹ Na ULSG a CEH é composta por médicos, um farmacêutico, um enfermeiro, um psicólogo e um teólogo.

Por fim, falar da CPTF, que tem carácter não obrigatório e se assume com o propósito de uma maior uniformização/otimização da prevenção, tratamento e diagnóstico de feridas, elaborando estratégias de avaliação e intervenção mais racionais. A CPTF é formada por enfermeiros e médicos, mas também por um nutricionista e por um farmacêutico, dado que é aos SF que cabe a responsabilidade da dispensa e aquisição.

8. Considerações Finais

Até me ter chegado a oportunidade de embarcar no desafio de estagiar em FH, o meu conhecimento da realidade dos SF hospitalares era relativamente diminuto, pelo que, desde logo, posso considerar muito positiva toda a experiência, uma vez que consegui aprofundar e consolidar aprendizagens inerentes aos inúmeros domínios deste ramo profissional. O ambiente de trabalho de FH é bastante aliciante e dinâmico, e isso foi possível verificar, diariamente, entre todos os profissionais do SFHSM, tendo acabado por me cativar de uma forma *sui generis*. O farmacêutico hospitalar é constantemente confrontado com problemas de natureza diversa, sejam eles na área da gestão, distribuição ou da terapêutica, pelo que considerarei uma área muitíssimo estimulante e nada monótona. A passagem pelos vários setores que compreendem os SFHSM trouxe-me um entendimento mais alargado em relação às responsabilidades e deveres de um farmacêutico hospitalar enquanto profissional de saúde, mas também uma visão mais integradora do circuito do medicamento no meio hospitalar. Pensar num serviço hospitalar sem farmacêuticos seria, no mínimo, caricato e garantidamente a sua ausência seria comprometedora para o bom funcionamento das instituições. Considero que é no hospital, que o farmacêutico pode descobrir uma oportunidade algo mais convidativa para se poder emancipar junto dos outros profissionais de saúde e até do doente, numa perspetiva mais clínica. Esta emancipação permite explorar, de forma alargada, as diferentes competências académicas adquiridas, valorizar a grandiosidade do ato farmacêutico e defender a saúde dos doentes, acompanhando e analisando de forma mais criteriosa e detalhada as prescrições e o seu estado de saúde. A área da farmácia clínica juntamente com a farmacotecnia pareceram-me ser as que mais me seduziram, apesar de nos SFHSM não ter sido possível experienciar todas as suas vertentes. Ainda assim, penso que a minha aprendizagem nos restantes setores foi bastante proveitosa e no global o estágio foi muito positivo. Encontrei um ótimo ambiente, com uma equipa simpática, acolhedora e sempre pronta para esclarecer todas as minhas questões. Por tudo isto, por todo o imenso aprendizado que adquiri, por toda a disponibilidade, ajuda e confiança só posso deixar o meu grande agradecimento a toda a equipa dos SFHSM.

9. Referências

1. Ministério da Saúde e Assistência - Direcção-Geral dos Hospitais. *Decreto-Lei n.º 44204, de 22 de fevereiro.*; 1962.
2. Ordem dos Farmacêuticos - Colégio do Conselho de Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar Capítulo A. Processos de Suporte.*; 2018.
3. Brou MH, Feio JA, Mesquita E et al. *Manual da Farmácia Hospitalar -*

- Infarmed, I.P.* Gráfica Maiadouro; 2005.
4. Secretário de Estado da Saúde MM dos SD. *Despacho n.º 1729/2017, de 23 de Fevereiro.*; 2017.
 5. Mendes KGL, Castilho V. Determinação da importância operacional dos materiais de enfermagem segundo a Classificação XYZ. *J Heal Sci Inst.* 2009;27(4):324–333.
 6. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 55/2013, de 7 de fevereiro (consolidação a 16-03-17).*; 2013.
 7. SPMS E.P.E. *Manual de Contratação da SPMS.*; 2015.
<https://abrir.link/NOVRJ>
 8. Ministério das Obras Públicas T e C. *Decreto-Lei n.º 18/2008, de 29 de janeiro (consolidação a 14-07-2023).*; 2008.
 9. Aperta J, Borges A, Cadilha D, et al. COMPRAS CENTRALIZADAS NA SAÚDE. *Rev Port Farmacoter.* 2016;7(4 SE-Artigos de Revisão).
doi:10.25756/rpf.v7i4.97
 10. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 19/2010, de 22 de março (consolidação a 25-09-20).*; 2010.
 11. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 21/2015, de 4 de fevereiro.*; 2015.
 12. Ministério da Saúde. *Despacho n.º 16206/2013, de 13 de dezembro.*; 2013.
 13. ACSS I.P IIP. SEPE. *Circular Informativa Conjunta N.º 01/Infarmed/ACSS/SPMS, de 21 de janeiro.*
 14. Presidência do Conselho de Ministros. *Portaria n.º 981/98 (2.ª Série), de 18 de setembro.*; 1998.
 15. Ministério da Justiça. *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (consolidação a 08-09-23).*; 1993.
 16. Ministério da Justiça. *Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro (consolidação a 29-01-21).*; 1994.
 17. Ministério da Saúde. *Despacho n.º 28356/2008, de 5 de novembro.*; 2008.
 18. Ministério das Finanças. *Decreto-Lei n.º 147/2003, de 11 de julho (consolidação a 21-12-22).*; 2003.
 19. Parlamento Europeu. *Regulamento Delegado (UE) 2016/ 161 da comissão - de 2 de outubro de 2015 (consolidação a 01-01-22).*; 2016.
 20. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.*; 2004.
 21. Infarmed I.P. Autorização de Utilização de Lote - INFARMED, I.P. Publicado em 2020. Acedido Setembro 28, 2023. <https://abrir.link/iiMrc>
 22. Dinis E., Capoulas M. N V. *Manual de Gases Medicinais - Manuais.* Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar;

- 2012.
23. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (consolidação a 26-12-23)*.; 2006.
 24. Direção-Geral da Saúde. *Norma n.º 20/2014, de 30 de dezembro.*; 2014.
 25. Direção-Geral da Saúde. *Norma n.º 014/2015, de 6 de agosto.*; 2015.
 26. Ordem dos Farmacêuticos - Colégio do Conselho de Especialidade em Farmácia Hospitalar. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Capítulo D. Distribuição.*; 2021.
 27. Infarmed I.P. *Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar.*; 2021:1–32. Acedido Fevereiro 22, 2023. <https://abrir.link/BYHci>
 28. Ministério da Defesa Nacional e da Saúde. *Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro.*; 2000.
 29. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril.*; 2004.
 30. Gouveia AM, da Silva A, Bernardo DM et al. *Manual de Preparação de Citotóxicos.* Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar; 2013.
 31. Dreischulte T, van den Bemt B, Steurbaut S. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *Int J Clin Pharm.* 2022;44(4):837–842. doi:10.1007/s11096-022-01422-7
 32. Herdeiro MT, Ferreira M, Ribeiro-Vaz I, Junqueira Polónia J, Costa-Pereira A. O sistema Português de farmacovigilância. *Acta Med Port.* 2012;25(4). doi:10.20344/amp.67
 33. Rocha Corpo Redactorial C, Araújo A, Fernandes Costa C, et al. Boletim de Farmacovigilância, Número 1 do 1º Trimestre de 2012. 2012;16. Acedido Novembro 16, 2023. <https://abrir.link/HSQkM>
 34. Infarmed I.P. FAQ Farmacovigilância - INFARMED, I.P. Acedido Novembro 16, 2023. <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/faq>
 35. Falcão A, Mirco A, Martins MH et al. *Manual de Boas Práticas em Farmacocinética Clínica.*; 2021.
 36. Assembleia da República. *Lei n.º 21/2014, de 16 de abril (consolidação a 14-08-18).*; 2014.
 37. Ministério da Saúde. *Despacho n.º 2325/2017, de 17 de março.*; 2017.
 38. Ministério da Saúde. *Despacho n.º 10901/2022, de 8 de setembro.*; 2022.
 39. Presidência do Conselho de Ministros. *Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro.*; 2018.

Capítulo 3 – Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

De acordo com o Instituto Nacional de Estatística (INE), no ano de 2021 Portugal contava com a presença de 2921 farmácias comunitárias, sendo a região centro a segunda mais expressiva no número de farmácias e postos farmacêuticos móveis por cada 100 mil habitantes ¹. Estes números refletem a grande acessibilidade da população aos diversos serviços que a Farmácia Comunitária (FC) oferece e explicam também, o porquê de ser o rosto mais conhecido da atividade farmacêutica. Dentro da esfera da FC são levados a cabo propósitos mais dirigidos ao medicamento (p. ex.: preparação de fórmulas magistrais ou de outras preparações oficinais e a reciclagem de medicamentos) e outros mais dirigidos ao doente/utente (p. ex. aconselhamento, rastreios, vacinação ou educação para a saúde) ². Na verdade, a FC possui como principal objetivo uma dispensa segura e racional, capaz de combater a morbilidade/mortalidade provocada pelos medicamentos e pela automedicação ². Numa sociedade cada vez mais exigente e informada, onde têm crescido outros estabelecimentos comerciais nos desígnios da parafarmácia, a simples dispensa de medicamentos é manifestamente insuficiente. Deste modo, urge aprimorar o conceito de FC, parecendo algo evidente que isto passa, numa primeira instância, por possuir profissionais cada vez mais qualificados e disponíveis para oferecer um conjunto de soluções, que outros estabelecimentos não têm capacidade. Deverá igualmente assentar na promoção do uso responsável do medicamento, baseado naquilo que são os fundamentos da farmácia clínica, área ainda bastante ausente. Pedese, assim, ao farmacêutico o cultivo de um ambiente de maior proximidade e proatividade com os utentes e com os restantes profissionais de saúde, desenvolvendo-se áreas como o seguimento farmacoterapêutico, a revisão e reconciliação da terapêutica, a farmacovigilância, ou educação para a saúde ². Com a orientação do Dr. Diogo Moura, o presente relatório faz alusão ao estágio curricular decorrido na Farmácia Moura (FM) em Tondela, no período entre 3 de abril e 23 de junho de 2023. Serão descritas, de modo sumário, as diversas áreas nucleares que abarcam o ramo da FC, enquadrando-as nos termos legais vigentes e nas boas práticas em farmácia comunitária (BPFC).

2. Organização e Apresentação Geral da Farmácia

2.1. Localização e Funcionamento

É no centro da cidade de Tondela, mais concretamente na zona da Praça do Comércio junto à Estrada Nacional 2, que a FM exerce a sua atividade. Trata-se de uma farmácia já com mais de um século de existência, que cresceu e viu crescer a região. O local em si é estratégico, sobretudo pela proximidade a inúmeros serviços e outros

estabelecimentos, pese embora que a menos de 100m se encontre sediada outra farmácia que induz grande rivalidade concorrencial. Em dias úteis, a abertura acontece pelas 8h:30 m, fechando pelas 21 h (cumpre com o mínimo exigido de 44 h semanais e com os períodos de abertura estipulados por portaria) ³. Aos domingos e feriados encontra-se encerrada e aos sábados funciona das 9 h às 14 h. Semanalmente, a FM cumpre um dia de serviço permanente, o que implica que a farmácia se mantenha em funcionamento ininterrupto desde a sua hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte, efetuando dispensa ao postigo a partir das 22 h ⁴. A esmagadora maioria dos utentes são idosos em polipragmasia, estando já fidelizados e familiarizados com os profissionais da FM. Apesar disto, pontualmente, surgem outros estratos populacionais (a FM encontra-se muito próxima de uma escola profissional, por exemplo) e outras franjas populacionais especiais (p. ex.: grávidas e lactentes).

2.2. Recursos Humanos

As FC estão obrigadas a dispor, no mínimo, de um DT e de outro farmacêutico, sendo que tanto a nomeação do DT, como a nomeação do farmacêutico substituto (assume as funções do DT sempre que este se ausenta ou está de férias) cabe ao proprietário da farmácia ⁴. Estes princípios encontram-se plenamente cumpridos na FM, sendo que neste caso, o cargo de DT é desempenhado pelo Dr. Jorge Moura, que simultaneamente é proprietário da farmácia. Já o papel de farmacêutico substituto encontra-se entregue ao Dr. Diogo Moura. Pertencem também ao quadro de pessoal da FM outro farmacêutico, três técnicos de farmácia (TF) e dois técnicos auxiliares de farmácia (TAF). Assumir o cargo de DT pressupõe obedecer a um conjunto de responsabilidades e deveres acrescidos, onde todo e qualquer ato farmacêutico praticado na farmácia é da sua alçada. Entre as diversas competências legais que cabem ao DT, citem-se: zelar pelo cumprimento de todos os princípios e obrigações legais presentes na redação atual do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, bem como noutra legislação reguladora da atividade farmacêutica; defender o cumprimento das regras deontológicas, promover o uso racional do medicamento, prestar esclarecimentos/aconselhamento sobre o modo de utilização dos medicamentos, garantir boas condições de conservação olhando às BPFC com vista a uma dispensa segura; aprovisionar uma quantidade suficiente de medicamentos e de outros produtos de saúde; garantir o asseio, a higiene e segurança nos vários espaços da farmácia, incitando à colaboração do pessoal para este fim e por fim certificar que a sua equipa só dispensa medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) a utentes na posse de receita (excecionalmente casos devidamente justificados e de força maior) ⁴. Em acréscimo a todos os deveres legais já elencados, esclareça-se ainda, que compete ao DT a verificação e garantia de que todos os equipamentos necessários ao funcionamento da farmácia estão disponíveis, operacionais e em bom estado, devendo

existir mesmo um plano dedicado à calibração e manutenção destes ⁵. Na FM todos os colaboradores estão identificados, praticam atendimento e têm um conjunto de responsabilidades individuais definida. Fazem ainda parte das competências farmacêuticas, a supervisão e verificação das tarefas desempenhadas por parte do pessoal não farmacêutico ⁶. A equipa segue a metodologia *Kaizen*, almejando uma melhoria contínua da sua produtividade e das suas condições de trabalho.

2.3. Espaço Físico

A abertura e funcionamento de uma FC obriga a que exista todo um conjunto de instalações, que respeite tanto as normas relativas às BPFC como a legislação criada para o efeito (redação atual do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto e outros diplomas aplicáveis). Nesta secção serão abordados vários aspetos referentes a esta temática, no entanto outros detalhes serão apenas descritos em momento oportuno.

2.3.1. Espaço Exterior

No que concerne a este espaço (Anexo 3.1), salientar prontamente, que a FM respeita integralmente todos as normas e aspetos legais, tanto no tipo de informações e símbolos que ostenta, como ao nível de acessibilidades. Deste modo, no exterior da farmácia encontram-se afixados na fachada, enquanto elementos identificativos e exclusivos das FC, um letreiro cujo fundo é verde e possui inscrito em letras de grande dimensão “Farmácia Moura” (a palavra “Farmácia” é o elemento identificativo), assim como uma cruz verde luminosa tridimensional, instalada perpendicularmente, que se encontra ligada sempre que a farmácia se encontra em funcionamento ^{4,7}. Ainda na fachada consta uma placa onde se informa o nome do DT. A porta reúne também informação de carácter obrigatório, nomeadamente, quanto aos horários de funcionamento e calendarização das escalas dos serviços de permanência ^{4,5}. Os acessos às instalações interiores foram pensados para facilitar a deslocação de pessoas de mobilidade reduzida, pelo que estes são desprovidos de obstáculos, existindo uma pequena rampa e uma a porta de abertura automática. Ao rosto da farmácia pertencem uma vitrina onde se expõem conteúdos publicitários relacionados com os serviços oferecidos ou com determinadas campanhas dos laboratórios, alusivas muitas vezes às épocas festivas do ano, mas também às patologias sazonais.

2.3.2. Espaço Interior

As instalações interiores (Anexo 3.2) são regidas por legislação bastante concisa, sendo que mais uma vez, a FM obedece tanto à tipologia de espaços necessários, como às áreas mínimas exigidas (de acordo com a Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho). As instalações albergam dois pisos, muito embora, a maior parte das atividades se desenvolva no piso do rés do chão, já que no “piso 1” se encontra, apenas, o gabinete do

DT. Relativamente às áreas de carácter obrigatório e que a FM possui, refira-se o armazém (possui o *backoffice* acoplado), a sala de atendimento ao público, um pequeno laboratório, instalações sanitárias e o gabinete de atendimento personalizado (GAP) (existem dois) ^{4,8}. A sala de atendimento é a maior divisão e é também o espaço de maior visibilidade e contacto com o utente, pelo que é essencial oferecer um ambiente profissional, tranquilo, higienizado, corretamente climatizado, iluminado e ventilado (em favor da boa conservação dos produtos) ⁵. Encontram-se ao dispor dos utentes quatro balcões de atendimento, munidos dos recursos informáticos necessários, suficientemente distanciados e com pequenos expositores de destaques (funcionam, de certo modo, também como uma barreira física, por forma a garantir maior privacidade e confidencialidade). Os utentes possuem à disposição algumas cadeiras para que possam descansar enquanto aguardam o seu atendimento, bem como um dispensador de água gratuito. Imediatamente atrás dos balcões há um conjunto de lineares e gavetas inferiores, dedicado sobretudo aos Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), mas também a alguns suplementos e dispositivos médicos (p. ex.: testes de gravidez). A tipologia de produtos varia consoante aspetos sazonais das estações do ano, ou até datas comemorativas, especialmente nestes últimos lineares. A sala está organizada por secções de produtos, existindo uma de dermocosmética (os produtos são arrumados por gamas e marca), uma de medicamentos de uso veterinário (MUV) e produtos de uso veterinário (PUV), uma de dispositivos médicos, sobretudo, dedicada à ortopedia, um espaço de puericultura e saúde materna, vários espaços de suplementos, uma área de higiene e saúde oral e ainda algumas prateleiras dedicadas à sexualidade e higiene íntima.

Justapostos à sala de atendimento estão os dois GAP, criados para disponibilizar serviços e cuidados de saúde providos de maior privacidade e conforto. Um deles foca-se nos primeiros socorros, vacinação, administração de injetáveis, testes rápidos de antigénio do SARS-CoV-2 e da Gripe, já o outro destina-se às consultas de nutrição, determinação de parâmetros bioquímicos, pressão arterial e frequência cardíaca. Ambos se encontram guarnecidos com todo o material e equipamento necessário, desde marcação, glucómetro, esfigmomanómetro digital, medidor do perfil lípico, contentores para resíduos biológicos, entre outros.

A sala do armazém partilha espaço com o *backoffice* e é aqui que decorrem várias atividades relacionadas com a gestão de encomendas, para além de, obviamente, arrecadar todos os medicamentos e produtos de saúde excedentes (naturalmente é esta a zona preferencial para guardar os MSRMs). O armazém dispõe de um conjunto de gavetas e estantes para a arrumação, encontrando-se nelas, além dos MSRMs, alguns MNSRMs e a generalidade dos Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa

exclusiva em farmácia (MNSRM-EF), determinados suplementos alimentares e também alguns dispositivos médicos. Além disto, existe uma área frigorífica reservada a medicamentos e/ou outros produtos termolábeis. Está definida também uma área de quarentena para produtos em vias de devolução ou com problemas.

Por último, a FM dispõe de um pequeno laboratório que reúne todo o equipamento mínimo para que possa operar ⁹.

2.4. Recursos Informáticos

Dotar a farmácia de equipamentos informáticos devidamente operacionais sem que estes possuam um sistema capaz de cooperar com as atividades quotidianas seria impensável. Na FM o software selecionado foi o Sifarma[®] 2000, juntamente com a versão mais recente do Sifarma[®] Módulo de Atendimento (Sifarma[®] MA), ambos desenvolvidos pela Glintt[®], tendo todos os computadores acesso às duas versões. Este sistema é bastante inovador e versátil e a sua nova vertente de atendimento veio simplificar e tornar mais intuitivos os diversos procedimentos inerentes à dispensa de medicamentos e outros produtos. O Sifarma[®] é um instrumento que além de permitir otimizar tempos de atendimento, permite concretizar inúmeros aspetos afetos à gestão da farmácia (desde controlo de prazos de validades, gestão de stocks, receção e devolução de produtos, conferência de receituário e outro tipo de estatísticas), possuindo sempre informação permanentemente atualizada. Do ponto de vista da proximidade e aconselhamento ao utente, revela-se, igualmente vantajoso, possibilitando não só um controlo mais detalhado dos regimes farmacoterapêuticos, ao disponibilizar um histórico de compras (no caso dos utentes fidelizados), mas também ao prestar informação científica relativa aos medicamentos/produtos (p. ex.: interações, posologia habitual etc.). Considero, ainda assim, que este histórico seja manifestamente limitado, uma vez que, por vezes, os utentes criam fichas pessoais e adquirem medicamentos para toda a família, o que obstaculiza a revisão e reconciliação terapêutica.

3. Informação e Documentação Científica

Estabelece o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (CDOF) que é dever do farmacêutico pautar a sua atividade com o maior rigor científico, zelo e competência possíveis ¹⁰. Tendo por base este princípio e sabendo que ciência não é uma disciplina estanque, é fulcral que o farmacêutico se atualize e, neste caso, que as FC se façam acompanhar de documentação científica atualizada ou de meios que permitam a consulta de informação relevante. A este respeito, a legislação exige a presença obrigatória da última edição da Farmacopeia Portuguesa, podendo ser em formato digital, papel ou online (desde que se trate de um site reconhecido pelo Infarmed) e ainda do prontuário terapêutico ^{4,7}. A FM possui uma versão em papel do prontuário terapêutico e a versão

digital da edição IX da Farmacopeia Portuguesa. Existem também bases de dados que compilam informação valiosa relativa, nomeadamente o INFOMED para os medicamentos de uso humano (MUH), e a MedVet para os MUV. Em acréscimo à documentação literária exigida legalmente, a FM possui, além das monografias de interesse, o Formulário Galénico Português também em formato digital. Não bastando todas estas fontes, as FC podem contar sempre com outras entidades, que se encontram prontamente disponíveis a esclarecer dúvidas, como é o caso do Centro de Informação do Medicamento (CIM), do Centro de Informação sobre Medicamentos (CEDIME) e Centro de Estudos e Avaliação em Saúde (CEFAR), ambos pertencentes à Associação Nacional das Farmácias (ANF) (da qual a FM faz parte), do Centro de Informação do Medicamento e Produtos de Saúde (CIMI) do Infarmed ou do LEF, através do seu “Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada” (CIMPI) especializado nas práticas e procedimentos de produção de medicamentos manipulados. Em suma, na FM a biblioteca é agora sobretudo digital, o que até acaba por ser vantajoso na hora do atendimento.

No decurso do estágio apercebi-me que os vários colaboradores possuíam ainda um certo desconhecimento das plataformas INFOMED e MedVet, pelo que prontamente elucidei a equipa (sobretudo no INFOMED) sobre o seu funcionamento e informação que alojam. Outra área que divulguei foi a consulta dos protocolos de dispensa referentes aos MNSRM-EF, através do site do Infarmed, explicando a sua lógica de utilização assim como a sua organização em algoritmos de decisão e a este respeito. Sabendo igualmente de que a fitoterapia não é unicamente um fundo de virtudes e benefícios e que Tondela é um concelho com uma grande ruralidade, onde as plantas se encontram “à mão de semear”, procurei sensibilizar a equipa para esta problemática, até porque na FM a diversidade de suplementos e medicamentos à base de plantas é extensa. Neste contexto, apresentei tanto um conjunto de tabelas do “*MediHerb Product Catalog 2016. Herb-drug Interaction Chart*”, que abarca as principais plantas e suas interações e contraindicações, como um verificador online de interações (“*Drug Interaction Checker - Medscape*”), que analisa não só interações entre plantas, como entre fármacos e me pareceu ser mais completo em termos de fitoterapia, comparativamente ao Sifarma[®] MA. Ainda no campo da documentação e biblioteca digital da FM, identifiquei alguma dificuldade no seio da equipa sempre que o aconselhamento envolvia o estabelecimento de regimes posológicos ajustados à população pediátrica/neo-natal. Perante isto, aprontei-me a criar um ficheiro *Excel* dedicado à suspensão oral de ibuprofeno e ao xarope de paracetamol, onde se torna muito mais simples, rápido e rigoroso o cálculo do volume das doses.

4. Gestão e Aprovisionamento

Perante uma legislação cada vez mais rigorosa e exigente, perante o cenário de crise económica e alterações de mercados, perante uma crise agudizada de stock de medicamentos e conseqüentes roturas no mercado português e todas as alterações de participações e preços que daí advêm, perante uma concorrência feroz de outros espaços de saúde e parafarmácias nas grandes superfícies, torna-se evidente que uma correta gestão das FC assume agora, mais que nunca, uma importância completamente crucial. Esta secção pretende explorar, sobretudo, a área do aprovisionamento.

4.1. Seleção de Fornecedores, Medicamentos e Produtos de Saúde

A responsabilidade da seleção de fornecedores e das compras na FM encontra-se delegada, essencialmente, no Dr. Diogo Moura. Iniciar esta discussão implica, entender que tipo de produtos é que as farmácias podem comercializar. A redação atual do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto estipula ao abrigo do seu artigo 33.º, que as FC só podem fornecer: medicamentos, substâncias medicamentosas, MUV e PUV, 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. De todos estes, na FM apenas se excluem os produtos fitofarmacêuticos. Todo o conjunto de produtos que se encontra disponível na FM resultou de um constante ajuste ao longo do tempo, baseado nos hábitos de prescrição do corpo clínico da região, mas também das preferências e hábitos da população local. Uma outra fatia de produtos selecionados deve-se a estudos e testes de mercado, a partir dos quais se traçam perfis de consumo e rentabilidade. De um modo mais genérico, os fornecedores são selecionados de acordo com: a variedade de produtos que detêm, as condições negociais oferecidas (preços de venda à farmácia (PVF), regalias, volumes de encomenda limite para obtenção dessas regalias, condições de pagamento, etc.), a rapidez e horários de entrega, a qualidade do serviço, a quantidade erros ou de faltas dos produtos enviados, a disponibilidade e facilidade de resolução de problemas/reclamações, as condições de devolução e ainda a distância geográfica e portes de envio (na FM os dois principais armazenistas situam-se em Coimbra). Nos produtos de alta rotatividade é de particular interesse que a carteira de fornecedores seja mais ampla, para suprir as faltas de stock. Nesta seleção, saliente-se, que as FC só podem adquirir medicamentos a fabricantes ou distribuidores grossistas autorizados pelo Infarmed, sem prejuízo das disposições legais previstas quanto à aquisição por AUE ou por importação paralela ^{4,11}. No caso dos MUV funciona de modo idêntico, todavia as autorizações são concedidas aos fornecedores pela Direção-Geral da Alimentação e

Veterinária (DGAV) ¹². A FM trabalha sobretudo com três distribuidores grossistas, nomeadamente a Plural+Udifar, Empifarma e Cooprofar Farmácia – Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, sendo que o principal é a Plural+Udifar, dado o seu bom atendimento em caso de reclamações e as boas condições negociais devido aos acordos que possui com a Rede Elo Farma, da qual a FM faz parte. Esta rede de farmácias atua como entidade intermediária nos negócios com os fornecedores, estabelecendo parcerias privilegiadas, tanto com os laboratórios como com os armazenistas, uma vez que estes acordos envolvem a aquisição em grupo.

4.2. Aquisição de Medicamentos e Produtos de Saúde

Otimizar os custos implica estimar/calcular previamente, quais as quantidades de stock ideal. Isto exige, de forma semelhante aos procedimentos descritos para a seleção de fornecedores, que se tenha um olhar atento aos hábitos e perfil de consumo dos utentes e do corpo clínico da região, aos aspetos de sazonalidade, mas também um olhar crítico sobre as tendências e disponibilidade do mercado. Importa assim, avaliar de forma regular, todos os movimentos de produtos, estabelecendo-se um padrão de rotatividade que permita programar corretamente a frequência de encomendas. Na FM, para cada produto encontra-se definido um ponto de encomenda, que em termos práticos, no Sifarma[®] 2000 se reflete através de um número de stock mínimo, facilmente consultável na ficha de cada produto (nesta ficha encontra-se estipulado também um stock máximo e é possível consultar um histórico de movimentos). Esta parametrização de stocks permite à FM abraçar a filosofia do “*Just in Time*”, empatando o menor capital e espaço possíveis. Deste modo, a farmácia tem toda uma frequência e programação de encomendas que permite repor prontamente o stock mal esteja a acabar, satisfazendo sempre os utentes. O caso que mais se assemelha a esta filosofia é o das encomendas diárias, onde à medida que os produtos vão sendo adquiridos, o Sifarma[®] 2000 vai registando as saídas do stock, emitindo uma proposta de encomenda (que vai sendo atualizada com vista a restituir o stock máximo) ao principal fornecedor, logo que o stock mínimo seja atingido. No caso da FM, as listagens das propostas de encomenda são analisadas por um TF e processadas duas vezes por dia, uma logo pelo final da manhã (no limite até ao início da tarde, por forma a que os distribuidores possam preparar atempadamente as encomendas antes da entrega que decorre durante o meio da tarde) e outra já ao final do dia (sendo estas encomendas entregues no dia seguinte). Findo o período de análise e escolha dos melhores fornecedores, é comunicada por via online a nota de encomenda aos distribuidores. Um outro modo de aquisição, cada vez mais comum devido às roturas, são as encomendas pela “Via Verde do Medicamento” (VVM). Esta modalidade resulta de um projeto excepcional de fornecimento rateado de medicamentos. O pedido de encomenda por regime de VVM, exige que as farmácias

apresentem códigos identificativos de receitas médicas válidas e está disponível apenas para os medicamentos deliberados pelo Infarmed. Estas encomendas decorrem também através do Sifarma[®] 2000 (acompanhei diversas vezes a dificuldade para obter medicamentos como o Trulicity[®]). Após receção da nota de encomenda por VVM, o distribuidor tem de garantir entrega do medicamento requerido num período máximo de 12 h ¹³. Na FM são ainda praticados outros dois tipos de encomendas, as instantâneas e as diretas. Começando pelas instantâneas, trata-se de um tipo de encomenda intrínseca ao atendimento e que é realizada sempre que o utente solicita um produto ou medicamento que o stock da farmácia não contempla. A encomenda é feita, neste caso, a partir do Sifarma[®] MA (ou então por telefone), sendo consultável na ficha do produto a disponibilidade de stock por parte dos distribuidores, o PVF e a data de previsão de entrega. Estas encomendas, como é perceptível, são destinadas a um utente específico, pelo que na FM é prática criarem-se reservas destes produtos, associando o nome do utente e contacto. Em relação às encomendas diretas, estas são unicamente da responsabilidade do DT e do Dr. Diogo Moura, surgindo sempre através de um contacto com os representantes dos laboratórios (normalmente delegados), seja este na sua forma presencial, ou por e-mail/telefone. As propostas de encomenda são discutidas de modo a satisfazer da melhor forma, os interesses da farmácia. Regra geral, estes negócios refletem questões sazonais e envolvem a aquisição de um grande número de produtos, o que acaba por ser abonatório em termos de bonificações e PVF mais apelativos, mas não, propriamente, em termos de espaço disponível/validades. Perante a situação alarmante de roturas e faltas é cada vez mais habitual as farmácias não conseguirem satisfazer os utentes, o que as obriga a terem que tentar recorrer a outras alternativas. Há três grandes possibilidades, sendo que uma delas foi já abordada no Capítulo 2. Contudo, há que considerar o hospital a derradeira opção, devendo privilegiar-se, inicialmente, o contacto com outras farmácias para solicitação de empréstimo do medicamento pretendido ⁴. A terceira possibilidade passa por entrar em contacto com o médico, no sentido de modificar a prescrição para um medicamento equivalente.

No decurso deste estágio, foi possível perceber como a FM possui o seu sistema de encomendas arquitetado, tendo tido oportunidade de realizar algumas encomendas instantâneas via Sifarma[®] MA e via telefone. Participei diversas vezes na análise das listas de encomendas diárias e na escolha dos melhores distribuidores.

4.3. Receção, Conferência de Encomendas e Marcação de Preços

Sempre que qualquer encomenda é entregue, dá-se início a esta nova etapa, que assume extrema relevância, visto ser o momento onde se avalia escrupulosamente, se o fornecedor cumpriu as suas obrigações. Isto é, procede-se a uma averiguação minuciosa em termos quantitativos e qualitativos das encomendas, verificando-se se os produtos

foram enviados de forma bem acondicionada, respeitando as suas exigências de conservação, se se encontram em bom estado (incluindo legibilidade e integridade dos rótulos), se a quantidade faturada confere com a quantidade enviada, se os produtos solicitados foram exatamente os enviados, se os prazos de validade são admissíveis à luz da política de devoluções da farmácia e se a documentação obrigatória foi entregue e está conforme.

Na FM, diariamente, chegam diversos tipos de encomendas, sendo que as mais frequentes são as diárias e as instantâneas, onde a Plural+Udifar e Empifarma entregam logo ao início da manhã e a meio da tarde. Adicionalmente, estabeleceu-se que a Cooprofar Farmácia – Cooperativa dos Proprietários de Farmácia faz uma única entrega diária, também pelo início da manhã. Nestas encomendas os produtos são acondicionados em pequenos contentores identificados por códigos (Anexo 3.3), selados com cintas plásticas que atestam a não violação das encomendas. Quando existem produtos termolábeis, estes contentores são providos de sistemas de refrigeração e têm prioridade sobre todos os outros, sendo os seus produtos temporariamente guardados no frigorífico, em local separado dos restantes, até que chegue o momento da entrada no sistema. A receção acontece na versão antiga do Sifarma® 2000, mais concretamente no “módulo de gestão de encomendas” e no “módulo de receção de encomendas”, onde se processam as entradas. No caso das encomendas diretas e das instantâneas telefónicas, existe ainda um passo prévio de criação manual da nota de encomenda, sendo gerada uma referência que assim que “enviada” dentro do sistema, fica disponível no “módulo de receção de encomendas”. Antes da entrada procura-se, de imediato, se a fatura (ex.: Apêndice 3.5) selecionada possui diversas referências, o que em caso afirmativo obriga ao agrupamento destas, através da opção “agrupar”, gerando o sistema uma nova referência de encomenda para abrir. Abrindo uma referência é necessário inserir o número da fatura, as taxas adicionais (se houver) e o montante total da fatura. Após isto, inicia-se o registo individual dos produtos, lendo-se o código QR ou código de barras de cada um, avaliando-se todos os pontos elencados no início desta subsecção, verificando-se com muita atenção os prazos de validade e alterações de preços. Tanto nos MNSRM como nos MSRM vão surgindo modificações nos preços de venda ao público (PVP), porém, ao passo que os MNSRM dependem sobretudo do PVF, do valor do Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) (integram a lista I do código do IVA sendo taxados a 6% (p. ex.: canetas de insulina, tiras de glicemia, gazes, etc.) e de uma margem estratégica definida pela farmácia, os MSRM dependem de uma eventual comparticipação ou da existência de pedido de comparticipação, ficando sucumbidos ao regime de preços máximos (tratam-se de medicamentos em que o Conselho Diretivo do Infarmed estipula um PVP máximo e um PVP que engloba uma margem de lucro para as farmácias em

função do preço de venda ao armazenista (PVA), definida em Portaria) ¹⁴⁻¹⁶. A este respeito, referir que o PVP dos medicamentos genéricos depende em grande medida dos PVP definidos para os medicamentos de referência, particularizando, normalmente o PVP é, no mínimo, inferior em 50% ao PVP máximo do medicamento de referência, podendo ser somente inferior, no mínimo em 25%, se o medicamento em questão possuir PVA inferior a 10€ em todas as suas apresentações ¹⁵. Pontualmente, surgem alguns produtos que são alvo de taxa de IVA de 23%, como é o caso dos cosméticos ou dos suplementos alimentares. Imediatamente antes de encerrar a entrada, confere-se a quantidade total de produtos lidos, os PVF e o valor total debitado.

As atividades inerentes à receção constituíram uma das áreas que mais tempo me ocuparam, o que me permitiu ir associando os nomes por DCI aos nomes comerciais e ao aspeto dos acondicionamentos secundários, por forma a agilizar, posteriormente, o meu desempenho em atendimento.

4.4. Armazenamento

Como seria expectável, após receção, os produtos têm de ser devidamente alocados, de modo que seja garantida a sua correta conservação e qualidade, com vista à promoção da segurança e eficácia, mas também por forma a gerir corretamente os stocks e a facilitar a procura no momento do atendimento. Começando pelas condições ambientais, denote-se que é fulcral garantir condições de iluminação, ventilação, temperatura e HR% que respeitem as diversas exigências de conservação e segurança de todos os produtos ⁵. No que toca aos medicamentos, as condições de conservação podem ser encontradas facilmente nos RCM, ainda que de modo geral, em termos de temperatura sejam aceitáveis valores não superiores a 25°C ou então valores na ordem dos 2°C a 8°C se os produtos em causa forem termolábeis ¹⁷. Já nos valores de HR%, idealmente, devem ser inferiores a 60%. Para que na FM se conseguisse obedecer a estas exigências, foi instalado ar condicionado nas várias salas e armazém, o que permite, juntamente com os inúmeros termo-higrómetros da Glintt® espalhados estrategicamente pela farmácia (incluindo os frigoríficos), ir controlando a temperatura e HR%. Estes termo-higrómetros são, na verdade, *dataloggers* e permitem consultar toda a evolução das variações de temperatura e HR% ao longo do tempo. Deste modo, mensalmente, cabe a um dos farmacêuticos fazer o levantamento destas variações, documentando-as em arquivo próprio, despistando também eventuais discrepâncias. Entretanto existem dois princípios pelos quais o armazenamento de produtos se rege na FM, nomeadamente o FEFO e o FIFO. O FEFO traduz-se num método de arrumação, no qual se procura escoar primeiramente os produtos de menor validade, arrumando-se, por isso, os produtos de maior validade atrás dos de menor validade. Por outro lado, no FIFO pretende-se dispensar os produtos com base na data da sua receção, ou seja, quando os produtos

possuem validades iguais ou não possuem validade (p. ex.: caso de alguns cosméticos), estes são arrumados de modo a dispensar em primeiro lugar, os que foram adquiridos/rececionados previamente.

No armazém da FM existem duas grandes áreas com as quais me fui familiarizando, mais especificamente, uma zona de gavetas e outra de excedentes com estantes. A arrumação é feita por ordem alfabética de DCI e de nomes comerciais, havendo individualização de gavetas por formas farmacêuticas/grupos de medicamentos.

4.5. Controlo de Stocks e Validades

É através de um correto controlo de inventário de compras e de produtos, registando notas de encomenda, entradas e saídas para consumo, que é possível ajustar de forma otimizada os stocks e as compras, controlando, inclusivamente, o saldo financeiro da empresa ¹⁷. Aliás, enquanto entidade empresarial de regime contabilístico normalizado, a FM está obrigada à comunicação à Autoridade Tributária e Aduaneira (até 31 de janeiro) de um inventário valorizado, isto é, um inventário que reflète não só as quantidades de produtos, mas também o seu valor financeiro total individual ¹⁸. Neste processo torna-se essencial monitorizar também as validades, não só por uma questão de segurança para o próprio utente, mas também por uma questão rentabilização de capital. Na FM, geralmente, estes dois tipos de controlos são feitos em simultâneo, por questões de economia de tempo. É crucial que se faça uma análise comparativa dos stocks reais e informáticos, dado que só assim será possível evitar falsas existências e roturas de stock, o que traz tremenda insatisfação aos utentes. Deste modo, mensalmente, os TAF e/ou TF (sobretudo) por intermédio do Sifarma[®] 2000, emitem listagens de medicamentos e outros produtos a uma distância temporal máxima de no mínimo 5/6 meses (logicamente emitem-se listas para espaços temporais inferiores). Na listagem encontra-se uma designação do produto, o Código Nacional do Produto (CNP), a sua localização no armazém, o stock existente, o prazo de validade e um campo para eventual correção desse mesmo prazo. Com as listagens impressas, procede-se a uma verificação *in loco* dos produtos. Todos os presumíveis erros de stock são anotados numa folha que se encontra afixada na zona do *backoffice* para que depois o TF responsável proceda a averiguações e correção.

Nestas operações, pude colaborar ativamente em todas as conferências de stock e validades, tendo emitido algumas vezes as listagens.

4.6. Devoluções

Sempre que um produto, no ato da receção se encontra em mau estado/mal conservado, se encontra violado, possui validade extremamente curta ou está fora da

validade (incluem-se também os produtos já em stock, que na FM eram devolvidos com 1 mês de antecedência antes do fim do prazo), não possui rotulagem adequada, não possui as condições de desconto/PVF mais favoráveis à farmácia ou quando as quantidades e tipologia de produtos não coincidem com as solicitadas, pode iniciar-se uma devolução ao fornecedor. Os produtos retirados, por circular, pelo Infarmed seguem também esta via.

Na FM as devoluções encontram-se a cargo de um TF e são processadas no Sifarma® 2000, no módulo “gestão de encomendas” e na secção “gestão de devoluções”. Neste ponto, torna-se necessário indicar o fornecedor pretendido, a data e hora de transporte e a designação dos produtos a devolver, juntamente com as respetivas quantidades, CNP, prazo de validade e motivo de devolução. Deve indicar-se ainda o objetivo da devolução (troca de produtos, procedimentos de recolha obrigatória ou nota de crédito), o preço faturado e número da fatura. Parte destes dados solicitados pelo sistema são de carácter obrigatório, como é o caso do nome/denominação do fornecedor e da farmácia, as suas moradas, Número de Identificação Fiscal (NIF), assim como a data, o número da fatura referente aos produtos visados e ainda um número sequencial do documento ¹⁶. As notas de devolução são impressas em triplicado, sendo posteriormente assinadas e carimbadas. O triplicado fica arquivado na farmácia, já o original e duplicado são enviados ao fornecedor, juntamente com os produtos. Ulteriormente, o pedido de devolução é analisado, podendo ser rejeitado ou deferido integral ou parcialmente. Se deferido pode, então, ser enviada uma nota de crédito por parte do distribuidor/fornecedor, autorizando a substituição de produtos, reposição do mesmo produto ou creditação em dinheiro.

Foram inúmeras as notas de devolução que a FM sentiu necessidade de emitir e nas quais pude acompanhar todo o procedimento, tendo identificado algumas situações passíveis de devolução, sobretudo aquando da receção de encomendas, por erros de faturação e também durante as verificações de validades mensais.

5. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

Assegurar que os medicamentos são dispensados corretamente, validando as prescrições clínicas, por forma a garantir que os utentes cumpram os regimes posológicos e se desistem eventuais erros e PRM é um dos papéis primordiais do atendimento ¹⁹. Outrossim, a atividade do farmacêutico comunitário deveria ser mais proativa e preventiva e não somente reativa no ato da prescrição. O atendimento e interação com o utente pressupõe uma comunicação assertiva, clara e adaptada à literacia de cada um, garantindo que a informação relativa à posologia, precauções especiais, conservação, determinadas RAM frequentes, interações e importância de uma toma/uso adequada(o) dos medicamentos/produtos de saúde é convenientemente

transmitida ¹⁹. Toda e qualquer abordagem do farmacêutico ao utente deverá reger-se pelos princípios redigidos no CDOF, nomeadamente nos planos bioético, científico, técnico e humano ¹⁰. O plano humano aqui citado, refere-se entre outras virtudes, à capacidade de gerar empatia com o utente, à capacidade de saber ouvir e compreender os seus problemas, mediante a sua realidade social e literacia. Seguidamente, serão exploradas as diversas particularidades do atendimento e aconselhamento.

5.1. Dispensa de Medicamentos de Uso Humano

Dispensar e aconselhar medicamentos de forma racional e em ótimo estado, é uma obrigação do farmacêutico. Os MUH subdividem-se, sobretudo em MSRM e MNSRM.

5.1.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Naquela que é a redação atual do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, são considerados MSRM, todos os medicamentos que apresentem risco direto ou indireto para a saúde do doente caso sejam utilizados sem vigilância médica ou quando sejam usados com frequência em quantidades assinaláveis e para fins distintos dos preconizados ¹¹. Entram também nesta classe todos os medicamentos de uso parentérico e os que contemplem substâncias ou preparações à base de substâncias capazes de desencadear atividades ou RAM sugestivas de maior acompanhamento ou aprofundamento ¹¹. Ainda no mesmo diploma, a classe dos MSRM é dividida em três categorias, os medicamentos de receita médica renovável, especial (será abordada em espaço próprio) ou restrita (só autorizadas por regulamento do Infarmed no contexto da FC e apenas em medicamentos que não sejam de uso hospitalar exclusivo) ¹¹. A receita renovável destina-se a tratamentos de longa duração ou a determinadas doenças cujos medicamentos podem ser adquiridos mais que uma vez, sem que exista necessidade de emissão de nova prescrição ¹¹.

A legislação vigente obriga a que as prescrições tenham de ser elaboradas por meios eletrónicos, existindo 2 grandes modalidades de Prescrição Eletrónica de Medicamentos (PEM), mais concretamente as receitas eletrónicas materializadas (REM), que dizem respeito às receitas que são elaboradas digitalmente mas impressas, em que os softwares validam e registam a receita na Base de Dados Nacional de Prescrições, e as receitas eletrónicas desmaterializadas (RED) ou sem papel, que são prescrições unicamente acessíveis e interpretáveis através de equipamentos/meios eletrónicos (mensagem de telemóvel, e-mail, aplicação SNS24 ou área pessoal do portal SNS24), sendo registadas e validadas no sistema central de prescrições ²⁰. Acresce a estas a prescrição manual, que só pode ser utilizada em situação de falência do sistema informático, em casos de indisponibilidade de prescrição por meio de dispositivos móveis/eletrónicos (p. ex.: prescrição ao domicílio) ou ainda nas situações em que o

utente referir que não tem como receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar ^{20,21}. A não verificação da declaração destas exceções leva ao não pagamento das participações constantes nessas receitas, por parte do Estado à farmácia ²¹. Não obstante este ponto, as receitas manuais implicam a verificação de outros itens, nomeadamente: presença da vinheta do local de prescrição, número do local de prescrição tratando-se de um consultório/médico particular, apresentação da validade (não pode exceder os 30 dias), identificação e assinatura manuscrita do médico prescriptor (aposição da vinheta e assinatura) ²⁰. As receitas manuais possuem mais limitações em termos da quantidade e variedade de medicamentos prescritos, pelo que podem ser introduzidos, apenas, quatro medicamentos distintos, bem com um total de quatro embalagens por receita, nunca podendo ser ultrapassadas duas embalagens por medicamento ²⁰. A este respeito excetuam-se os medicamentos de dose unitária, nos quais podem ser prescritas até quatro embalagens do mesmo medicamento ²⁰. Por forma a garantir maior rigor e combate a fraudes, as receitas manuais não podem ser redigidas com caligrafias diferentes, canetas de cor diferente ou a lápis e não podem conter rasuras ²⁰. Mais uma vez, o incumprimento do que se acaba de explicar leva à não concessão de participação ²⁰. Esclareça-se também, que a receita manual é de caráter não renovável ²⁰. As políticas de sustentabilidade de recursos no SNS e de incremento de segurança, fiabilidade e autenticidade têm levado a que se façam esforços no sentido de privilegiar cada vez mais as RED (note-se que uma receita manual possui, muitas das vezes, caligrafias dúbias que podem desencadear erros de dispensa) ²². Independentemente da modalidade de prescrição, esta deve ser realizada por DCI, o que de algum modo traz até aos prescritores uma vertente mais didática e racional na utilização dos medicamentos, abrindo igualmente portas ao mercado dos genéricos ²⁰. Tanto nas PEM como nas receitas manuais, para além do medicamento dever ser identificado por DCI, deve ser identificada a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, o número de embalagens, o Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) (define DCI, dose e forma farmacêutica) e a posologia (dose, frequência de administrações/tomas e duração do tratamento) ²⁰. Apesar da identificação dever ser por DCI, há algumas situações previstas nas quais o prescriptor pode optar por marcas, devendo a receita fazer-se acompanhar do nome comercial do medicamento ou do respetivo titular de AIM e do código do medicamento no formato de dígitos ou em código de barras (ao invés do CNPEM) ²⁰. Esta situação é aplicável sempre que se comprove a ausência no mercado de um medicamento genérico participado, quando só exista o medicamento de marca, quando os medicamentos por motivos de propriedade industrial só possam ser prescritos para determinadas indicações terapêuticas ou então ainda, quando o médico apresenta uma justificação técnica quanto

à impossibilidade de substituição por outro medicamento ²⁰. Saliente-se que estas justificações têm por base a redação atual da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, devendo o médico assinalar em local próprio (a receita deve mencionar a exceção aplicável nos termos legais correspondentes) se o motivo se deve: a prescrição de um medicamento de margem ou índice terapêutico estreito (esta justificação está limitada às diretrizes do Infarmed, atualmente engloba tacrolímus, levotiroxina sódica e ciclosporina), suspeitas fundamentadas de intolerância ou RAM (a RAM tem de estar já reportada ao Infarmed) a outros medicamentos (fazendo identificação por outra denominação comercial) ou a prescrições que visem garantir a continuidade do tratamento por durações estimadas superiores a 28 dias (esta justificação permite, ainda assim, que o utente possa optar por medicamentos similares mais baratos) ^{20,21,23}. Existe mais uma série de campos a verificar nas receitas, em especial nas manuais e nas prescrições materializadas, como seja a numeração da receita (constitui dezanove dígitos), o local da prescrição, a identificação do médico prescriptor (nas REM é necessária assinatura manuscrita e nas RED esta é digital) juntamente com o seu contacto telefónico e, eventualmente, especialidade e número da cédula profissional (ausente nas REM), identificação do utente (nas REM surge apenas o nome do utente) e seu número nacional de utente/número de beneficiário da entidade financeira responsável (surge nas receitas manuais), data de prescrição (nas RED isto inclui a hora da prescrição) e participações especiais (deve vir mencionado o despacho/diploma que rege estas participações, juntamente com menção da sigla “O” ou “R” no caso dos beneficiários do Complemento Solidário para Idosos) ²⁰. Referir que as receitas REM englobam vários tipos que devem ser identificados (p. ex.: uma receita de MEP deve possuir inscrição “RE”). Em receitas envolvendo medicamentos para tratamento de curta/média duração, as REM e RED partilham semelhanças, possuindo validade de 30 dias e prescrição máxima de quatro embalagens de medicamentos de embalagem unitária (aplicável também em REM e tratamentos de longa duração) ²⁰. Ainda para este tipo de tratamento, ao contrário das RED em que não há limite estipulado de medicamentos e cada linha pode ter até duas embalagens, as REM podem conter até quatro medicamentos diferentes, podendo ser prescritas, no máximo, 2 embalagens por cada, tendo em atenção que a receita só pode totalizar quatro embalagens ²⁰. Nas RED, mediante justificação de ausência prolongada do país ou por motivos posológicos, pode ser prescrito um número de embalagens superior ao referido. Já em tratamentos de longa de duração, ambos os tipos têm validade até 12 meses ²⁰. No caso das REM, isto conjectura emissão de até três vias (receita renovável), onde em cada uma destas pode constar até quatro medicamentos distintos (num total de quatro embalagens por receita), não ultrapassando as duas embalagens por medicamento ²⁰. Nas REM cada linha alberga o

número de embalagens necessário para garantir tratamento durante 12 meses ²⁰. Importa também abordar os guias de tratamento, notadamente a presença de um código de acesso e dispensa e de um código de direito de opção ²⁰. Os dois são pessoais e destinam-se a utilizar no momento de dispensa na farmácia, sendo o primeiro para autorização de acesso à receita e validação da dispensa e o segundo relacionado com a liberdade que o utente tem para escolher um determinado medicamento por linha. Os guias de tratamento são documentos pessoais e intransmissíveis (podem constituir prescrições desmaterializadas, ainda assim), pelo que as farmácias nunca os podem aceitar. São também uma mais-valia, na medida em que asseguram acesso às prescrições mesmo em caso de falência do sistema informático, dado que possuem um código matricial por cada medicamento prescrito que codifica informação sobre a DCI, dosagem, forma farmacêutica, apresentação, posologia, encargos para o utente e data de validade ²⁰.

Reforçar apenas, mais uma vez, que a dispensa de MSRM exige, a apresentação de receita médica, exceto em situações de força maior e acauteladas das devidas justificações ⁴. Estas justificações enquadram-se, normalmente, em situações de urgência e são só praticadas mediante apresentação de evidências sólidas de toma habitual de um dado medicamento juntamente com história/situação clínica que corrobore. Este tipo de situação leva a que se façam vendas suspensas, devendo o utente trazer a receita, posteriormente, para regularização. Neste contexto, as receitas de prazo de validade expirado não são elegíveis para dispensa, salvo apenas, se nessa receita constar um medicamento que se encontre em rutura de stock ²⁰. Perante os três medicamentos selecionados dos diferentes grupos homogéneos, as farmácias devem dispensar sempre o medicamento de menor preço (embora a opção seja do utente) ²¹. Atualmente passou a ser possível dispensar, unicamente, a quantidade de medicamentos que garanta tratamento ao utente para um período de 2 meses, prevalecendo ainda a possibilidade de apresentar justificações como exceção, designadamente justificação de ausência prolongada do país, extravio, perda ou roubo de medicamentos ²⁴. Passando à dispensa a partir de receitas manuais ou REM esta é feita mediante alguns procedimentos adicionais. Assim, o farmacêutico deve assiná-las e carimbá-las no ato da dispensa, fazendo imprimir no seu verso uma série de itens: códigos identificadores, identificação da farmácia, número de registo dos medicamentos em caracteres e código de barras, quantidade fornecida, preço total de cada medicamento, valor total da receita, encargo do utente por medicamento, valor de comparticipação do Estado por medicamento e total e ainda a data da dispensa ²⁰. No verso deve constar um código bidimensional com as informações que se acabam de enumerar, bem como um espaço de assinatura para o utente rubricar em como recebeu os medicamentos, juntamente

com o carimbo da farmácia e a assinatura do responsável pela dispensa ²⁰. Assim que o utente cede a prescrição é necessário analisá-la criteriosamente e validá-la, não só quanto às formalidades e obrigações legais, mas também quanto à adequação do regime farmacoterapêutico. Esta avaliação é algo mais sinuosa em FC, sobretudo porque não existem à disposição dados detalhados (p. ex.: análises clínicas ou medicação habitual de forma clara e organizada). Contudo, é importante que se despistem da melhor forma potenciais lapsos do médico que podem levar a PRM (procurar interações, incompatibilidades ou contra-indicações é muito importante), tentando esclarecer dúvidas do utente. As receitas têm habitualmente um tratamento informático, sendo lidas no Sifarma[®] MA, no separador “com participação”, através de leitura ótica do código de barras (número da receita) e introdução do código de acesso. Nas prescrições manuais é feita leitura do número da prescrição e da vinheta do médico, mas contrariamente às anteriores, os medicamentos têm de ser introduzidos e procurados manualmente. Em corroboração com a mais recente diretiva europeia contra a falsificação de medicamentos, deve fazer-se leitura das caixas através do seu código QR (esta situação é também, pontualmente aplicável aos MNSRM, desde que listados pela Comissão Europeia ou se participados), que funciona como um identificador único e que deve ser desativado neste momento ^{11,25}. O novo Sifarma[®] MA encontra-se já adaptado a esta realidade e sempre que seja detetada alguma inconformidade com estes códigos, é solicitada a substituição da caixa (que poderá passar para quarentena).

Nesta temática dos MSRM pude contactar com os diversos tipos de receitas supracitados, tendo procurado apurar a sua integridade em todos os atendimentos. Há uma clara diferença entre os utentes que se dirigem à farmácia para levantar medicação habitual, fruto de doenças muitas vezes crónicas, daqueles que procuram a farmácia após um episódio de urgência. De facto, apercebi-me que o acompanhamento dado aos utentes na sequência de consultas em ambiente de urgência hospitalar era manifestamente pouco. Regra geral, havia pouca preocupação com a medicação prévia, sendo que os utentes chegavam muito confusos e cheios de dúvidas. Para os utentes que, cronicamente, tomavam medicamentos, era muito importante perceber quais os respetivos laboratórios, até porque para muitos, a cor dos comprimidos/cápsulas ou das próprias caixas era um fator determinante para a adesão à terapêutica. Isto, de resto, levantava alguns problemas sempre que os acondicionamentos secundários ou a cor das formas farmacêuticas mudava, o que levou a que tivesse que, em alguns casos, colar vestígios de caixas antigas em caixas mais recentes para que o utente não tivesse dúvidas. Em todos os utentes, embora mais incisivamente nos utentes com medicação crónica, procurei sempre investigar eventuais RAM, efetividade terapêutica e adesão. Note-se que, parte destes vê as suas prescrições serem renovadas sem grande controlo do médico

o que acaba por acarretar uma maior responsabilidade para o farmacêutico. Já nos utentes oriundos das urgências, a minha preocupação era entender de forma breve a história clínica e o motivo de tal prescrição, avaliando e interpretando o regime farmacoterapêutico definido e questionando acerca de medicação habitual. Perante alguma confusão e receio dos utentes nestas situações, tornava-se essencial transmitir uma mensagem clara e calma, esclarecendo todas as questões e criando, por vezes, até etiquetas personalizadas com instruções e posologias. Tentei sempre verbalizar de modo adaptado, informação sobre interações, precauções e RAM comuns, promovendo a adesão à terapêutica. No Apêndice 3.1 destaco a abordagem a um caso real.

5.1.1.1. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial e Receita Médica Especial

Falar nesta classe de medicamentos implica, necessariamente, tratar de benzodiazepinas e MEP, estando estes sujeitos a uma série de controlos e aspetos mais burocráticos, desde o seu fabrico, aquisição e dispensa. O interesse de todo este controlo deve-se à atuação peculiar destes medicamentos no sistema nervoso central, particularmente em matéria de depressão deste sistema, dependência psíquica, física, abuso, risco de tráfico ilícito e risco de morte por sobredosagem ²⁶.

Antes de se explorar o tipo de controlo existente na prescrição e dispensa destes medicamentos, expor ainda alguns pontos relativos à aquisição. Com exceção das substâncias presentes na tabela III, a aquisição diretamente a grossistas de substâncias constantes nas tabelas I a IV (com exceção da II-A), obedece a uma requisição prévia (deverá ser uma requisição por cada substância distinta), escrita ou informática de valor equivalente, por parte da farmácia, devidamente autenticada ²⁷. Esta requisição pode ser feita nos termos do Anexo VII sito na Portaria n.º 981/98, de 18 de setembro), em que o original fica na posse da farmácia após preenchimento pelo fornecedor e o duplicado no fornecedor. A prescrição destes medicamentos pode acontecer ao abrigo de receita médica especial se os fármacos em questão pertencerem ao conjunto de tabelas I e II ou então à tabela IV, desde que regulamentado por portaria específica ²⁸. Adicionalmente, estão também sujeitas a receita médica especial todas as substâncias definidas no artigo 86º da atual redação do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro (estando inclusivamente sujeitos a medidas de controlo extra) ²⁷. À parte disto, fármacos do conjunto de tabelas III e IV são prescritos nas modalidades de receita habituais ²⁸. Sempre que é prescrito um medicamento contendo um fármaco das tabelas I, II ou nos termos do referido artigo 86º, as receitas manuais e materializadas passam a poder conter, única e exclusivamente estes medicamentos, devendo ser do tipo “RE” ^{20,27}. Tratando-se de uma prescrição desmaterializada a linha de prescrição terá de ser do tipo “LE” ²⁰. Estas receitas ditas especiais, possuem um controlo muito diferenciado face a outras, visto que exigem um registo informático de dados detalhado, mais

especificamente: identificação do doente ou seu representante (nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou número do cartão de cidadão ou número da carta de condução ou ainda, número de passaporte para cidadãos estrangeiros), identificação da prescrição (número da prescrição), identificação da farmácia (nome da farmácia e número de conferência de faturas), dados do medicamento a dispensar (número de registo e quantidade dispensada) e data de dispensa ²⁰. Aquando da dispensa, também as receitas manuais e as REM devem ser assinadas no verso, tanto pelo utente como pelo farmacêutico (saliente-se que para substâncias das tabelas I e II, só o farmacêutico ou quem o substitua na sua ausência ou impedimento, pode aviar as receitas) ^{20,28}. Quando o utente não sabe ou não consegue assinar, o farmacêutico deve expor tal situação também no verso. Na FM todo o processamento destas receitas é feito a partir do novo Sifarma[®] MA, aparecendo os MEP com um símbolo onde se encontra inscrito “PSI”. Todos os dados necessários, que há pouco foram enumerados são preenchidos no programa antes de se efetuar a leitura ótica dos medicamentos. Se o utente possuir já ficha no sistema, os dados ficam automaticamente preenchidos, com exceção da data de validade do documento de identificação, tendo este que ser sempre apresentado, procedendo-se à confirmação dos restantes itens. Após tratamento destes dados, emite-se um talão contendo-os, juntamente com o número sequencial de registo do MEP, nome do profissional que procedeu à dispensa e assinatura do utente. Ao tratar-se de uma REM ou receita manual é necessário tirar uma fotocópia, anexando-a ao talão já referido. Tanto os talões como as fotocópias das REM e receitas manuais são arquivados durante 3 anos (é permitido o modo informatizado), devendo estar ordenadas por data de dispensa ²⁸. A cedência destes medicamentos em situação de ausência de receita médica é possível, apenas, em urgências, que requeiram fármacos das tabelas I e II para uso imediato e onde o total do fármaco dispensado não exceda a dose máxima a ser tomada de uma só vez ²⁸. A dispensa deste tipo de medicamentos possui alguns cuidados a ter em atenção, mais concretamente o impedimento de dispensa a utentes portadores de doença mental/demência de fármacos das tabelas I a IV e a proibição de entrega de fármacos integrantes das tabelas I-A, II-B e II-C a menores ²⁸. As FC estão ainda obrigadas a comunicar ao Infarmed a relação de MEP dispensados mensalmente, até ao dia 8 ²⁹. Esta comunicação compreende as cópias das receitas manuais que alberguem medicamentos das tabelas I e II (com exceção da II-A) e a listagem de receitas dispensadas das mesmas tabelas, onde se informe o número de cada receita, a identificação do médico prescriptor, o medicamento em questão, a quantidade dispensada, a identificação e idade do utente ²⁹. Anualmente e até 31 de janeiro, procede-se ao envio dos movimentos de fármacos constantes nas tabelas I, II e IV, identificando-se os medicamentos visados (incluindo número de registo) e os totais destes

medicamentos armazenados e utilizados, assim como dados retrospectivos ²⁹.

O corrente estágio possibilitou que durante os meus atendimentos pudesse, ainda que supervisionado, dispensar MEP nos termos acima relatados, tendo preenchido os campos obrigatórios no sistema mediante solicitação das informações aos utentes. De entre os MEP mais frequentes na FM, e que dispensei, referir o tapentadol.

5.1.2. Regimes de Participação e Processamento de Receituário

No sentido de proporcionar um acesso ao medicamento mais equitativo aos doentes, particularmente àqueles com condição económica mais desfavorecida e para que fosse promovida uma maior utilização de genéricos, foram criados os regimes de participação geral e de participação especial (este apenas vocacionado para certas patologias ou grupos de beneficiários/utentes) ^{20,30}. Na prática, a participação nada mais é que uma percentagem do valor do PVP que é paga pelo Estado aos beneficiários do SNS ou por outros subsistemas públicos de saúde e que varia consoante a modalidade de participação e os preços de referência ¹⁴. No regime geral, os escalões de participação assinalam quatro escalões distintos, categorizados como A, B, C e D, representando percentagens participáveis sobre o PVP de 90%, 69%, 37% e 15%, respetivamente ³¹. Dentro do escalão D podem ser incluídos novos medicamentos detentores de regimes de participação transitórios ou cuja participação possa ser ajustada no contrato de participação ³¹. Os restantes escalões são atribuídos consoante os grupos e subgrupos farmacoterapêuticos definidos na Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho ³¹. Relativamente ao regime especial, na vertente de apoio a beneficiários, os valores dos escalões do regime geral são revistos, sendo facultada uma maior percentagem de participação ³⁰. Normalmente, os beneficiários que aqui se enquadram são pensionistas e as participações dependem em estreita medida dos seus rendimentos. Ou seja, no escalão A acrescem mais 5% (totalizando 95%) e para os pensionistas nos escalões B, C e D, pode crescer mais 15% (totalizando 84%, 52% e 30%, respetivamente) ³⁰. Para medicamentos que possuam PVP inferiores ou iguais ao quinto preço mais baixo do grupo homogéneo, os pensionistas auferem ainda de uma participação de 95% para o conjunto dos escalões (desde que não ultrapassados os rendimentos necessários) ³⁰. Alguns pensionistas são ainda abrangidos por regimes particulares dispostos em diplomas legais específicos, como é o caso dos que trabalharam na indústria dos lanifícios. Passando agora à participação por patologias ou grupos especiais de utentes, estas são também fixadas em diplomas legais próprios (como foi visto, estes diplomas têm que inclusivamente constar mencionados nas receitas), podendo abarcar todo o arsenal terapêutico para uma certa patologia (encontram-se cobertas as seguintes patologias: ictiose, psoríase, dor oncológica moderada a forte, artrite reumatóide, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática, espondiloartrites, doença

inflamatória intestinal, psicose maníaco-depressiva, doença de alzheimer, hemoglobinopatia, hemofilia, lúpus e paramiloidose) ou ser referente, unicamente, a medicamentos comparticipados ou a listas de medicamentos selecionados ^{20,32}.

Além dos dois regimes apresentados, surgem comparticipações de 30% do preço nos medicamentos manipulados, desde que listados na Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho e ainda noutros produtos de saúde destinados à diabetes mellitus (DM), aos doentes ostomizados e/ou com incontinência/retenção urinária, em câmaras expansoras ou em produtos dietéticos de carácter terapêutico ²⁰. Na DM as agulhas, seringas e lancetas são comparticipadas integralmente, enquanto nas tiras-teste de determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria, esta já é de somente 85% do PVP ²⁰. Já nos doentes ostomizados a comparticipação é também total, desde que as prescrições sejam no seio do SNS ²⁰. Também para os beneficiários do SNS vigora uma comparticipação de 80% do PVP na aquisição anual de uma câmara expansora (não podendo esta exceder os 28€) ²⁰. Ainda nos produtos dietéticos de carácter terapêutico, têm comparticipação de 100% todos os selecionados pela Direção-Geral de Saúde (DGS) e que sejam prescritos no Instituto de Genética Médica Dr. Jacinto Magalhães ou em centros de tratamento protocolados com este instituto ²⁰. Paralelamente ao SNS, há todo um conjunto de subsistemas que oferecem comparticipação, assim como determinados medicamentos que possuem acordos especiais, como é o caso do Betmiga®, em que há uma comparticipação por parte do laboratório Astellas Pharma Europe B.V., sendo necessário comunicar no ato da dispensa um código de autorização, lido a partir do código QR, procedimento que acompanhei num dos meus atendimentos. A comparticipação por subsistemas, geralmente, está relacionada com a atividade profissional dos utentes, beneficiando por isso de uma comparticipação adicional. Sempre que um utente disponha destas condições, deverá apresentar o seu cartão de beneficiário para que se possa escolher a entidade complementar correta no Sifarma® MA, registando-se o número deste cartão. Em receitas manuais ou REM, estas exigem uma cópia da receita juntamente com uma cópia do cartão no verso, sendo posteriormente a receita original enviada à Administração Regional de Saúde (ARS), por forma a obter-se a comparticipação do SNS e a cópia enviada à ANF, que trata da obtenção de comparticipação das entidades responsáveis (reembolsando a farmácia). De entre os subsistemas mais comuns na FM, destaque para o Serviço de Assistência Médico Social do Sindicato dos Bancários e Ilhas (SAMS), Energias de Portugal (Sãvida) e Correios de Portugal (Médis-CTT).

Elucidando agora um pouco acerca do processamento de receituário, referir que as farmácias têm até ao 10º. dia do mês seguinte ao do fornecimento, para enviar ao Cento de Conferência de Faturas (CCF) todas as receitas manuais ou materializadas que

visem medicamentos compartilhados pelo SNS (ou de subsistemas públicos), mas também informação de prestação resultante da prescrição desmaterializada, a fatura eletrónica mensal referente ao valor de participação do Estado e eventuais notas de débito ou crédito, decorrentes de retificações ou erros de faturação precedentes ³³. A organização é feita por lotes de trinta receitas de acordo com a sua tipologia e cada um deles tem de estar identificado por um verbete, onde são declaradas as importâncias (comparticipadas e não participadas) totais globais por tipo de lote e por cada receita. ³⁴. Outro elemento obrigatório emitido no último dia do mês, por cada fatura mensal, é a relação de resumo de lotes, onde surge especificado o tipo de lote, nº de receitas do lote e o total faturado por cada lote discriminando o montante participado do não participado ³⁴. O CCF devolve as receitas com erros se forem passíveis de correção, sendo que estas só poderão ser reapreciadas no mês seguinte ³⁴. Cabe ao Estado garantir o reembolso às farmácias no espaço de 1 mês após apresentação das receitas e fatura mensal correspondentes ³³. Na FM os valores das participações são adiantados pela ANF, havendo um processo negocial entre esta associação e o Estado.

Nos atendimentos que executei, surgiram tanto utentes portadores de participações de subsistemas, como de participações de regimes excecionais, tendo-me gradualmente familiarizado com estas situações.

5.1.3. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica – Automedicação e Indicação Farmacêutica

Os MNSRM numa perspetiva mais óbvia, são precisamente aqueles que não carecem de prescrição médica para a sua dispensa, justamente porque não se enquadram nas categorias passíveis de classificação para os MSRM ¹¹. Dentro dos MNSRM incluem-se ainda os medicamentos homeopáticos e os medicamentos tradicionais à base de plantas, excetuando-se alguns destes que, eventualmente, possam obedecer aos critérios para classificação enquanto MSRM ¹¹. Além disto, a família dos MNSRM inclui um outro tipo de medicamentos, denominado de MNSRM-EF, que são regulamentados pela Deliberação n.º 25/CD/2015, de 18 de fevereiro. Esta classe veio diferenciar as FC de outros espaços comerciais de venda de MNSRM, devendo o seu aconselhamento seguir os respetivos protocolos de dispensa disponíveis na página do Infarmed ³⁵. Os MNSRM vieram, assim, fornecer um conjunto de soluções aos utentes, quer no campo da prevenção de patologias, quer no tratamento de queixas e sintomas típicos de afeções menores. Na indicação farmacêutica, o farmacêutico assume a responsabilidade de, criteriosamente e de forma ponderada, selecionar um ou vários MNSRM, ou alternativamente, tratamentos não farmacológicos, com o propósito de aliviar problemas de saúde não graves, de curta duração e auto-limitantes. Todavia, se estas condições não

forem identificadas ou se os problemas encontrados tiverem relação com outras patologias, a decisão mais sensata será a referenciação médica. De modo análogo, surge a automedicação, que é a adoção de um tratamento medicamentoso por iniciativa dos utentes, acarretando ou agravando muitas vezes problemas de saúde de forma desnecessária e que se devem à utilização inadequada ou incorreta de medicamentos. Refere ainda a redação atual do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, que na esmagadora maioria das situações, a cedência de MNSRM não pode ser recusada, porém, isto levanta questões de grande ambiguidade, se de facto, o objetivo for a defesa responsável da saúde dos utentes ⁴. Combater PRM oriundos de automedicação implica uma maior assistência do farmacêutico, que deve enquadrar a sua atuação numa perspetiva de indicação farmacêutica, avaliando comorbilidades, queixas, sinais, sintomas, a medicação habitual, as expectativas e preferências do utente ³⁶.

Durante os atendimentos fui confrontado com algumas situações passíveis de indicação farmacêutica, a maioria relacionada com afeções cutâneas do foro alérgico e infeccioso, o que também pode ser justificado com aspetos sazonais. Lidei ainda com outro tipo de problemas relacionados com o trato gastrointestinal, desde a diarreia à obstipação, situações do trato respiratório como tosse, expetoração, alergias, sinusite, passando às dores osteoarticulares e afeções oftálmicas. Perante a existência de inúmeros MNSRM para as mesmas indicações terapêuticas, senti necessidade, de pesquisar e fazer um levantamento prévio mais detalhado, arquitetando eventuais soluções de tratamento para que o atendimento fosse mais fluido. No Apêndice 3.2 são apresentadas duas situações reais, uma delas envolvendo referenciação médica.

5.2. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Nesta subsecção far-se-á uma breve abordagem a produtos denominados de “fronteira”, que por vezes surgem, inclusivamente, nas prescrições.

Começando pelos produtos cosméticos, que se definem como qualquer substância ou mistura destas, que contactando com a epiderme, unhas, sistemas pilosos e capilares, órgãos genitais externos, dentes ou mucosas orais, pretenda sobretudo ou exclusivamente, limpar, perfumar, corrigir odores corporais, proteger, modificar o aspeto ou preservar o bom estado ³⁷. Apesar dos cosméticos se terem disseminado em larga escala no quotidiano de cada um por serem de fácil acessibilidade, uma utilização inapropriada ou incorreta pode ser nefasta, pelo que o aconselhamento farmacêutico assume especial relevância. Isto exige que se tenha um conhecimento vasto das gamas de produtos com as quais cada FC decide trabalhar, mas também uma avaliação minuciosa do propósito de uso do produto, nomeadamente as características da pele do utente/hipersensibilidades e suas preferências. Na FM a diversidade de produtos cosméticos é grande, destacando-se várias gamas de limpeza, hidratação e cuidado de

rosto/corpo em marcas como a Avène®, Bioderma®, Lierac® e Barral®. Não tive oportunidade de aconselhar muitos cosméticos, sendo que uma das situações foi já descrita no Apêndice 3.2, apresentando-se outro caso no Apêndice 3.3.

Passando agora aos produtos dietéticos, enquadram-se nos produtos de alimentação especial todos os géneros alimentícios detentores de uma composição especial, ou que pelo seu processo especial de fabrico se distingam, notoriamente, dos alimentos de consumo corrente ³⁸. São, portanto, concebidos para alcançar objetivos nutricionais específicos e comercializados com essa indicação. Surgem, assim, produtos destinados a pessoas portadoras de condições fisiológicas especiais, onde determinadas substâncias contidas nos alimentos necessitam de ser controladas com rigor (p. ex.: os alimentos têm de ser pobres em fenilalanina para doentes com fenilcetonúria), a pessoas com perturbações ao nível do processo de assimilação ou metabolismo (muito comuns os produtos hiper ou hipo calóricos) e ainda produtos para lactentes e crianças saudáveis de tenra idade ³⁸. Estes produtos distinguem-se dos suplementos alimentares e obedecem a normas de rotulagem específicas, expressas nos artigos 5º e 6º da redação atual do Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. Já os produtos infantis seguem o disposto no artigo 17º da redação atual do Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de junho, sendo-lhes vedada a publicidade. No que aos produtos para lactentes e crianças diz respeito, incluem-se farinhas/papas lácteas e não lácteas e outros alimentos baseados em frutas. Dar mais destaque aos leites, cuja variedade de produtos depende da idade e de condições como cólicas/obstipação (preferir leites com proteínas mais hidrolisadas e/ou sem lactose) ou regurgitação (dar preferência a leites com maior teor de espessantes e com proteínas do leite mais hidrolisadas). Este tipo de produtos não era o mais requisitado na FM, pelo que poucos atendimentos assisti e fiz a este nível.

Por seu turno, os suplementos alimentares são géneros alimentícios que suplementam ou complementam o regime alimentar normal, podendo albergar de modo doseado e através de diversas formas farmacêuticas, fontes concentradas de determinadas substâncias, nutrientes ou outras, de efeito nutricional ou fisiológico ³⁹. Nestas substâncias entendam-se vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras, alguns microrganismos (probióticos) e várias plantas e extratos de ervas, constituindo uma diversidade de soluções no campo da fitoterapia ³⁹. Aconselhar este tipo de produtos exige ter uma série de precauções, sendo necessário avaliar de forma rigorosa a posologia, possíveis interações farmacológicas ou contra-indicações perante o historial de patologias/comorbilidades do utente. Além disto, frise-se sempre que os suplementos não substituem uma dieta equilibrada. Em contexto de atendimento foram surgindo algumas situações passíveis de suplementação (Apêndice 3.4).

Por fim, em relação aos dispositivos médicos, estes possuem uma definição

ampla, incluindo-se nela, de forma isolada ou combinada (garantindo o bom funcionamento de todo o dispositivo), qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado com fins de diagnóstico ou fins terapêuticos. São usados, particularmente, quando os fins anteriores não são alcançados por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, ou para apoio destes ⁴⁰. Estes produtos encontram-se classificados por classes, de acordo com os seus riscos e com a vulnerabilidade do organismo humano, devendo, além disto, possuir a marcação CE, atestando a sua conformidade com os requisitos legais ⁴⁰. Poucos atendimentos tive com estes produtos, destacando sobretudo os testes de gravidez, meias de compressão e tiras teste para os glucómetros. Procurei sempre explicar o modo de utilização/conservação, reforçando advertências/cuidados a adotar.

5.3. Medicamentos e Produtos de Uso Veterinário

Consideram-se MUV todas a substâncias ou associação destas, que possuam propriedades curativas ou preventivas nas doenças/sintomatologias dos animais ou que possam ser utilizadas/administradas com vista ao diagnóstico médico-veterinário ⁴¹. São medicamentos que podem possuir igualmente, ação farmacológica, imunológica, metabólica ou propósitos de restauro, correção ou modificação de funções fisiológicas ⁴¹. À semelhança dos MUH, os MUV subdividem-se também em sujeitos e não sujeitos a receita médico-veterinária. As receitas têm várias semelhanças às humanas, incluindo as modalidades, exigindo indicação da espécie animal e tendo normalmente validade de 1 ano ou de 5 dias se contiverem antimicrobianos ⁴¹. Passando aos PUV, são também substâncias ou mistura de substâncias sem ação terapêutica/profilática, destinadas apenas a funções de diagnóstico, de coadjuvação das ações terapêuticas/profiláticas/reprodutivas, de promoção do bem-estar e higiene dos animais (incluindo fins relacionados com as instalações/ambiente dos animais) ⁴².

Poucas foram as oportunidades de atendimento que tive nesta categoria, tendo ainda assim predominado os pedidos de desparasitantes para cães e gatos.

6. Preparação de Medicamentos

Na FM, embora de forma residual, produzem-se ainda alguns medicamentos manipulados, assim como preparações extemporâneas. Entenda-se por medicamento manipulado qualquer fórmula magistral (a preparação rege-se por uma receita) ou preparado oficial (seguem indicações farmacopeicas ou de um formulário) preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico (a responsabilidade máxima é do DT, que no caso da FM, delegou num farmacêutico adjunto a supervisão destas preparações) ⁴³. A FM segue as boas práticas dispostas na Portaria n.º 594/2004, de 2 junho, ao nível de instalações, documentação, procedimentos, qualidade, segurança,

matérias-primas e rotulagem. As preparações são registadas em fichas concebidas à luz da ficha modelo de preparação, que consta no formulário galénico. Uma vez que existem fármacos cuja estabilidade é reduzida na sua formulação final, surgiu a necessidade de os reconstituir no ato da dispensa, criando-se o conceito de “preparação extemporânea”. Estas devem ser produzidas no laboratório e tipicamente envolvem medicamentos em pó ou grânulos solúveis (resultam soluções) ou insolúveis (resultam suspensões). Preparei alguns destes medicamentos, nomeadamente na especialidade Betamox® (pó para suspensão oral), onde tive o cuidado de higienizar as mãos e primeiramente agitar e soltar o pó das paredes do frasco. Seguidamente adiciona-se um pouco de água purificada, agitando e perfazendo o frasco até à marca indicada no final (agitando novamente até obtenção de homogeneidade). Ao utente referia a necessidade de agitar o frasco antes de cada toma. Tive oportunidade também de preparar vaselina salicilada a 10% com clobetasol, a partir da pomada de Dermovate® 0,5 mg/g. Procedi ao preenchimento da ficha de preparação (Anexo 3.4), bem como à rotulagem e cálculo do preço, em conformidade com a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho.

7. Outros Serviços de Saúde Prestados

Oferecer um conjunto de serviços de promoção de saúde e bem-estar aos utentes é um objetivo cada vez mais habitual na FC. A redação atual da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro define os serviços permitidos nas farmácias. Far-se-á agora, uma abordagem geral dos serviços mais relevantes da FM.

Iniciando com a preparação individualizada da medicação (PIM), esta tem como principal objetivo auxiliar os utentes (especialmente os polimedicados) na gestão farmacoterapêutica. Procura aumentar a adesão, ao mesmo tempo que previne erros nas tomas/utilização e RAM. A PIM é também uma janela de oportunidade para que se possa fazer a revisão e reconciliação terapêuticas, algo que tentei sempre fazer. Aquando da admissão dos doentes é feito o levantamento da medicação habitual, a qual é preparada, conferida e atualizada, semanalmente, em dispositivos *pill-box* da Venalink® (Anexo 3.5), dotados de blisters selados protetores, por cada refeição diária. A preparação exige higienização e limpeza prévia do local e do material de fracionamento dos comprimidos. Pude preparar alguns destes dispositivos, porém, a minha colaboração foi essencialmente na conferência, onde atentamente identifiquei, inclusive, alguns erros de prescrição (p. ex. comprimidos de libertação modificada fracionados ou posologias incorretas) que foram prontamente corrigidos.

Surgem, entretanto, dois outros serviços, onde os principais objetivos são acompanhar não só a evolução dos utentes através da resposta à medicação, mas também a deteção e referenciação precoce ao médico. Um destes serviços é a medição da tensão

arterial e frequência cardíaca (disponibilizado gratuitamente na FM e com recurso a um esfigmomanómetro digital). A técnica de medição seguida, assim como a classificação dos valores rege-se pela Norma n.º 020/2011, de 28 de setembro, onde todo o processo não pode ser iniciado sem o utente relaxar durante 5 min, estar de bexiga vazia, ou livre de efeitos de substâncias estimulantes ⁴⁴. Os valores encontrados são interpretados, comunicados e anotados num cartão próprio do utente, abordando-se aspetos clínicos previamente diagnosticados, estilos de vida, alimentação e a adesão ou desajuste de doses dos medicamentos. Um outro serviço oferecido consiste na determinação de alguns parâmetros bioquímicos, nomeadamente a glicémia, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos e colesterol total. De modo comum a todos estes, é necessário efetuar-se uma pequena punção (com uma lanceta) na lateral de um dos dedos, não obstante a quantidade de sangue a extrair seja bem menor no caso da glicémia. A punção não pode acontecer sem que o farmacêutico desinfete as mãos, coloque luvas e desinfete o dedo (geralmente da mão não dominante) do utente, terminando, fornecendo uma compressa ou penso. Seguidamente, no caso da glicémia, faz-se contactar a gota de sangue com a tira teste do glucómetro e regista-se o valor. Nos restantes parâmetros, o sangue necessita de centrifugar no aparelho indicado. Estas medições não substituem as determinações laboratoriais para diagnóstico da DM, exceto quando surgem medições iguais ou superiores a 200 mg/dL juntamente com sintomas típicos (para estadiamento e avaliação de resultados a FM segue a Norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro e no caso das grávidas a Norma n.º 007/2011, de 31 de janeiro para a diabetes gestacional). A Norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro não prevê, porém, valores normais de glicemia pós-prandiais, e neste sentido, a FM optou por usar as diretrizes da American Diabetes Association, que definem que o valor normal pós-prandial (1 h a 2 h após refeição) deverá ser inferior a 180 mg/dL ⁴⁵. Ainda de acordo com a mesma associação, considera-se uma hipoglicemia quando se encontram valores inferiores a 70 mg/dL ⁴⁵. Denote-se que para uma correta interpretação de resultados é sempre importante perceber nestas medições, se o utente já tem história destas patologias, salientando a importância das auto-medições na DM. Por algumas vezes colaborei na prestação destes serviços, regendo-me pelas técnicas e princípios já expostos, promovendo sempre bons hábitos de saúde, alimentação, exercício físico e mesmo a referenciação ao médico ou consultas de nutrição/serviço de avaliação nutricional da própria farmácia. Procurei ainda melhorar a atuação da FM ao nível da abordagem nas dislipidemias, criando um procedimento (Anexo 3.6), inspirado numa lógica de consulta, visto que, até então, existiam algumas dúvidas no que respeitava ao esclarecimento dos utentes.

Breves notas em relação à administração de vacinas (não pertencentes ao Plano Nacional de Vacinação), injetáveis e aos testes rápidos de antigénio do SARS-CoV-2 e

Gripe. Em relação aos dois primeiros destacar que a sua administração cabe a farmacêuticos habilitados com formação específica para esse efeito reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos. Já o espaço, neste caso, o gabinete de atendimento personalizado deve contemplar todo o material necessário, assim como os meios para tratamento de presumíveis reações anafiláticas (o utente deve ser questionado previamente quanto a reações deste tipo). A administração deve terminar com registo do nome e data de nascimento do utente, o medicamento administrado (juntamente com lote e via de administração) e a identificação do farmacêutico responsável. Por fim, os testes rápidos de antigénio exigem também formação especial do farmacêutico, sendo necessária uma colheita de exsudado nasofaríngeo (por meio de zaragatoa) e uso de EPI apropriados (viseira, bata descartável e máscara FFP2). Os testes do SARS-CoV-2 obedecem ainda a registo informático. Ao contrário da administração de injetáveis, consegui observar a prossecução dos testes de antigénio.

8. Considerações Finais

Esta foi, quiçá, a experiência mais estimulante de todo o percurso de estágio, e simultaneamente, aquela onde senti de um modo mais abrangente a necessidade de aplicar, em contexto real, uma panóplia de conhecimentos, quer numa vertente mais científica quer numa perspetiva mais social e de relações interpessoais. Para isto, muito contribuiu a grande diversidade de produtos e serviços, mas também a variedade dos grupos populacionais abrangidos pela Farmácia Moura, ainda que tenham predominado os idosos. Tocando neste último ponto, dizer que, porventura, o público geriátrico é dos mais desafiantes de lidar, desde logo, porque alberga utentes em regime de polifarmácia, que exigem uma atenção redobrada no que toca a interações, RAM e automedicação. A acrescer a isto, é um público que, tendencialmente, carece de uma comunicação mais especial e personalizada, que entregue confiança e proximidade. Cada utente tem uma história singular, tendo constatado, deste modo, a avolumada importância do farmacêutico comunitário na prestação de cuidados de saúde, mas também enquanto agente para o bom funcionamento do sistema de saúde. Apesar de tudo, considero igualmente, que permanece ainda enraizado na população um conceito errado de farmácia comunitária, onde o farmacêutico é visto como um mero vendedor de medicamentos. É nesta ótica que defendo que as farmácias devem tentar cada vez mais investir nas consultas farmacêuticas, num modelo mais semelhante ao atendimento ambulatorial hospitalar, abrindo portas à farmácia clínica e valorização do farmacêutico.

O estágio na Farmácia Moura foi deveras agradável, tendo encontrado uma equipa que aos poucos me ajudou no processo integração a bordo do seu carisma, empenho, rigor, amabilidade e boa disposição. Foi entrosado neste ótimo ambiente, que

diariamente fui sendo envolvido e exposto a vários desafios de diferentes graus de responsabilidade e dificuldade, que permitiram o meu crescimento profissional e até pessoal. Embora relativamente curta, esta passagem pela farmácia comunitária foi para mim extremamente enriquecedora, devendo o meu mais profundo agradecimento, por toda a disponibilidade, confiança, conselhos e aprendizado, a todos os elementos da equipa da FM e em especial ao Dr. Diogo Moura.

9. Referências

1. Instituto Nacional de Estatística. *Estatísticas da Saúde - 2021*. (Instituto Nacional de Estatística IP, ed.); 2021.
2. Santos H., Cunha I., Coelho P., Cruz P. BR et al. *Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)*. 3ª edição. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos; 2009.
3. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro (consolidação a 11-01-13)*.; 2012.
4. Ministério de Saúde. *Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto (consolidação a 26-12-23)*.; 2007.
5. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos*.; 2015:1–9. Acedido Janeiro 26, 2024. <https://abrir.link/DYXMC>
6. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre o farmacêutico e pessoal de apoio*.; 2015:1–5. Acedido Janeiro 26, 2024. <https://abrir.link/JblUu>
7. Infarmed I.P. *Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro*.; 2007.
8. Infarmed I.P. *Deliberação n.º 1502/2014, de 30 de julho*.; 2014.
9. Ministério da Saúde - Infarmed I.P. *Deliberação n.º 1500/2004, de 29 de dezembro*.; 2004.
10. Ordem dos Farmacêuticos. *Regulamento n.º 1015/2021, de 20 de dezembro*.; 2021.
11. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto (consolidação a 26-12-23)*.; 2006.
12. Infarmed IP. Distribuidores por grosso - Infarmed, I.P. Acedido Janeiro 28, 2024. <https://abrir.link/xFzlw>
13. Infarmed I.P. Protocolo de Colaboração - Via Verde do Medicamento. Publicado

- em 2018. Acedido Fevereiro 1, 2024. <https://abrir.link/jQDXU>
14. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho (consolidação a 07-09-17).*; 2015.
 15. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho (consolidação a 15-02-24).*; 2015.
 16. Ministério das Finanças e da Administração Pública. *Decreto-Lei n.º 102/2008, de 20 de junho (consolidação a 29-12-23).*; 2008.
 17. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde.*; 2015:1–7. Acedido Fevereiro 12, 2024. <https://abrir.link/fkEvZ>
 18. Presidência do Conselho de Ministros. *Decreto-Lei n.º 28/2019, de 15 de fevereiro (consolidação a 03-08-20).*
 19. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma específica sobre a dispensa de medicamentos e produtos de saúde.*; 2018:1–13. Acedido Fevereiro 19, 2024. <https://abrir.link/SGjnt>
 20. Infarmed I.P. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Acedido Fevereiro 21, 2024. <https://abrir.link/KLqvo>
 21. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho (consolidação a 17-08-23).*
 22. Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. *Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de fevereiro.*; 2016.
 23. Infarmed I.P. *Deliberação n.º 70/CD/2012, de 24 de maio.*; 2012.
 24. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 263/2023, de 17 de agosto.*; 2023.
 25. Parlamento Europeu. *Regulamento Delegado (UE) 2016/ 161 da comissão - de 2 de outubro de 2015 (consolidação a 01-01-22).*; 2016.
 26. Infarmed I.P. *Psicotrópicos e Estupefacientes.*; 2010. Acedido Fevereiro 29, 2024. <https://abrir.link/escHH>
 27. Ministério da Justiça. *Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro (consolidação a 29-01-21).*; 1994.
 28. Ministério da Justiça. *Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (consolidação a 08-09-23).*; 1993.
 29. Infarmed I.P. *Circular Informativa n.º 166/CD/100.20.200, de 15 de setembro.*;

- 2015.
30. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio (consolidação a 01-06-15).*; 2010.
 31. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho.*; 2015.
 32. Infarmed I.P. Regimes excecionais de comparticipação. Publicado em 2016. Acedido Março 8, 2024. <https://abrir.link/xoAPM>
 33. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 223/2015, de 27 de julho (consolidação a 04-12-15).*; 2015.
 34. SPMS E.P.E. *Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Controlo e Monitorização do SNS.*; 2024. Acedido Abril 15, 2024. <https://abrir.link/ckrtW>
 35. Infarmed I.P. Lista de DCI - MNSRM-EF - Infarmed, I.P. Lista de DCI- MNSRM-EF. Publicado em 2022. Acedido Março 10, 2024. <https://abrir.link/peyQY>
 36. Conselho Nacional da Qualidade - Ordem dos Farmacêuticos. *Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma específica sobre indicação farmacêutica.*; 2018:1–6. Acedido Março 10, 2024. <https://abrir.link/bRiff>
 37. Parlamento Europeu e do Conselho. *Regulamento (CE) N.º 1223/2009, de 30 de novembro de 2009 (consolidação 01-12-23).*; 2009.
 38. Ministério da Agricultura e do Desenvolvimento Rural e das Pescas. *Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho (consolidação a 29-01-21).*; 2010.
 39. Ministério da Agricultura e do Desenvolvimento Rural e das Pescas. *Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho (consolidação a 29-01-21).*; 2003.
 40. Ministério da Saúde. *Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho (consolidação a 30-09-22).*; 2022.
 41. Parlamento Europeu e Conselho Europeu. *Regulamento (UE) 2019/6, de 11 de dezembro (consolidação a 28-01-22).*; 2018.
 42. Ministério da Agricultura e do Desenvolvimento Rural e das Pescas. *Decreto-Lei n.º 237/2009, de 15 de setembro (consolidação a 29-01-21).*; 2009.
 43. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.*
 44. Direção-Geral da Saúde. *Norma nº 020/2011, de 28 de setembro.*; 2011.
 45. Committee ADAPP. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2021;45(Supplement_1):S83–S96. doi:10.2337/dc22-S006

Apêndices

Apêndices do Capítulo 2

Apêndice 2.1 – Nota de encomenda exemplificativa

Na nota de encomenda devem constar entre outros dados, o fornecedor, o tipo de procedimento ao abrigo do qual se está a fazer a compra, o número de compromisso atribuído (constitui a obrigação de pagamento), as quantidades solicitadas, o nome e código do produto e o valor total adjudicado.

 Unidade Local de Saúde de Guarda E.P.E. Avenida Rainha Dona Amélia 6300-858 Guarda Tel: Fax: Geral: 271 200 200 271 223 104 Aprovisionamento: 271 205 143 271 205 144 Farmácia: 271 200 434 271 223 104 Num. Cont: 508752000	Encomenda F_GUARDA/ 4487/ 2023 Data: em 29/03/2023 11:57:15-Euro-ut.824 Fornecedor: 9802350 ROCHE FARMACEUTICA QUIMICA, LDA ESTRADA NACIONAL, 249 - 1 2720-413 AMADORA TE: 21 425 70 00 Num. Contr.: 500233810
--	--

Encomenda F_GUARDA/ 4487/ 2023	Bens de Consumo
Nº Enc: 4 487 de 28/03/2023 - [Bens de Consumo]	Prazo Entrega: 0 dias
Conc.: 71 / 00000258 / 2023-Cabin.: 71 025 823 - Compromisso 1 043	CTB: [4 487] - [9931] - [Não Desc.]

Horários dos Armazéns para Receção de Encomendas: Dias úteis - 08:30-12:30	
31/03/11	8 726,75

Bens de Consumo-[F_GUARDA]-Farmácia Guarda		Encomenda F_GUARDA/ 4487/ 2023							
Cód.Artigo	Designação Artigo	Quantidade	Unidade	Iva	Prz	Prizl Sílv	Prizl Clva	Disc	Prizl Clva
11013312	PRALISER 100 MG CAPS	100,000	CAPS	8	0	68,00000	72,72888	0,00	8 726,75
	Ref[ALUE #20230029]		Emb[0]						

A ULSG encontra-se preparada para a receção de fatura eletrónica em formato de dados através da rede Saphety.
Envie os documentos financeiros em formato eletrónico de acordo com a lei vigente.
Para esclarecimento de dúvidas, contacte pf o nº parçeto de serviço de faturação eletrónica: helpdesk@saphety.com

GLN 9805087520004 | Unidade Local de Saúde de Guarda, E.P.E. | NIF: 508752000 | Av. Rainha D. Amélia, 6300-857 Guarda
GLN 9850875208350 | ULSG (ShipTo) | ULSG - Armazém ou Aprovisionamento | Av. Rainha D. Amélia, 6300-857 Guarda
GLN 9850875208367 | ULSG (ShipTo) | ULSG - Unidade de Sete | R. D. Alexandrina Soares Albuquerque, 6370-498 Sete

ATENÇÃO: É FAVOR NÃO FORNECER OS PRODUTOS QUE NÃO ESTEJAM DE ACORDO COM O V PREÇO, EMBALAGEM E/OU QUANTIDADE. CASO SE VERIFIQUE ESTA SITUAÇÃO, ENTRAR EM CONTACTO COM O SERVIÇO DE APROVISIONAMENTO.

Os Produtos devem ser acompanhados da Guia de Remessa ou Factura em duplicata, devidamente valorizadas as quais devem mencionar o número da Nota de Encomenda.

O Responsável	Mercadoria	8 232,79
	Descontos:	0,00
	Iva Mercadoria:	483,97
	Pontos:	0,00
	Acertos:	0,00
	Total:	8 726,75


Licenciado a: Unidade Local de Saúde de Guarda E.P.E. Pag: 1/1
www.uls.gp

Apêndice 2.2 – Exemplo de guia de remessa

Devem constar elementos referentes à entidade fornecedora e compradora, como seja o seu nome/denominação e a sua morada e NIF, o local de carga e descarga, a designação comercial juntamente com as quantidades/lote(s) entregues e ainda a data e hora em que se iniciou o transporte.

Original
Página 1 / 1

Guia de Remessa 2610334640



Data: 28.03.2023

Vossa Referência: F_GUARDA/1487/2023/1043 / 28.03.2023
 Nossa Referência: 2603311281 / 28.03.2023
 Remessa: 2610334640 / 28.03.2023

Faturado a: 66004746
 Unid. Local Saúde da Guarda, EPE-G
 Unidade da Guarda
 Av. Rainha D. Amélia
 6301-857 GUARDA

Contribuinte Nº: PT308752000

Emitado por: Standard
 Cond. de Fornecimento: FH (Incoterms 2000)

Peso Líquido: 0,120 KG
 Peso Bruto: 0,120 KG
 Nº de volumes: 1

Material	Descrição	Qtd. Unid.	PVP	Preço Unitário	Valor	IVA %
Carga	18.03.16 Data: 28.03.2023					
Descarga	Data:					
Matricula:	Local: Ranget Distribuição e Logística - Montijo					
502002	Gaveto 100mg 170cap - Pralutrib Lote N0006N06 (1) Data de valid. 08.2025 Condições de Temperatura: De +15°C a +25°C	1EA	0,00	8.232,78	8.232,78	AS(0,00)
Total Líquido		1 EA			8.232,78	
Valor Total S/ IVA					8.232,78	
IVA (AS)		0,00 %		8.232,78	403,97	
Total				EUR	8.726,75	

Os artigos faturados foram colocados à disposição do adquirente nesta data.
 O não pagamento desta fatura até à data de vencimento poderá implicar a suspensão de fornecimentos a crédito, reservando-se a Empresa o direito de faturar juros de mora ao abrigo da Portaria 857 - U1/RS de 30 de Julho.
 Reclamações são aceites se efectuadas nos cinco dias úteis após a recepção da encomenda.

Roche Farmacéutica Quémica, Lda Estrada Nacional 248-1 2720-413 Amadora Tel: 214257000 Serviço Clientes: 214257003	Contribuinte nº 500233810 Cxns. Reg. Amadora nº 644A Capital Social: 1.080.000 EUR	Bank: Deutsche Bank Frankfurt IBAN: DE46120700700010001000 SWIFT: DEUTDE33HAN Roche Finanz AG - em nome de: Roche Farmacéutica Quémica, Lda
---	--	---

XXX# Processado por programa certificado nº 631/DGCI

Apêndice 2.3 – Algumas considerações sobre os medicamentos dispensados nos SFHSM relativos às patologias abrangidas por legislação especial (além dos antipsicóticos do subgrupo 2.9.2 (Despacho n.º 5609/2021, de 7 junho))

Medicamentos no HSM ao abrigo de legislação especial

Patologia Especial	Medicamentos dispensados no ambulatório dos SFHSM	Comparticipação	Legislação aplicável (a mencionar na prescrição)
Psoríase em Placas ^{1,2}	Infliximab, Golimumab, Adalimumab, Upadacitinib, Tofacitinib, Baricitinib, Etanercept, Certolizumab, Tocilizumab, Abatacept	100%	Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, atualizada no Anexo I pela Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro
Artrite Psoriática ^{1,2}	Secucinumab, Infliximab, Golimumab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab, Ustecinumab	100%	Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, atualizada no Anexo I pela Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro
Artrite Reumatoide ^{1,2}	Infliximab Golimumab Adalimumab Upadacitinib Tofacitinib Baricitinib Etanercept Certolizumab Tocilizumab Abatacept	100%	Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, atualizada no Anexo I pela Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro
Espondilite Anquilosante ^{1,2}	Infliximab Golimumab Adalimumab Etanercept Certolizumab	100%	Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, atualizada no Anexo I pela Deliberação n.º 070/CD/2020, de 3 de setembro
Hepatite C ¹	Glecaprevir Grasoprevir+ Elbasvir	100%	Portaria n.º 158/2014, de 13/02, alterada pela Portaria n.º 114-A/2015, de 17/02, Portaria n.º 216-A/2015, de 14/04. Portaria n.º 146-B/2016, de 12 de maio, Portaria n.º 35/2018 e pela Portaria n.º 615/2022
Esclerose Múltipla ¹	Fumarato de dimetilo Interferão Beta 1a Interferão Beta 1b Peginterferão beta-1a Acetato de glatirâmero Teriflunomida	100%	Portaria n.º 330/2016 de 20 de dezembro, atualizada pela Portaria n.º 302/2018 de 26 de novembro
Doença de Crohn ¹	Adalimumab Golimumab	100%	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de

	Infliximab Ustekinumab Vedolizumab		15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º8344/2012, de 12/06. Deliberação n.º 62/CD/2020
Colite Ulcerosa ¹	Adalimumab Tofacitinib Golimumab Infliximab Ustekinumab Vedolizumab	100%	Despacho n.º 1234/2007, de 29/12/2006, alterado pelo Despacho n.º 19734/2008, de 15/07, Despacho n.º 15442/2009, de 01/07, Despacho n.º 19696/2009, de 20/08, Despacho n.º 5822/2011, de 25/03 e Despacho n.º8344/2012, de 12/06. Deliberação n.º 62/CD/2020
Esclerose Lateral Amiotrófica ¹	Riluzol	100%	Despacho n.º 8599/2009, de 19 de março, alterado pelo Despacho n.º 14094/2012, de 16 de outubro
Insuficiência Renal Crónica ¹	Epoetina alfa Epoetina zeta Darbepoetina alfa	100%	Despacho n.º 10/96, de 16/05; Despacho n.º 9825/98, 13/05, alterado pelo Despacho n.º 6370/2002, de 07/03, Despacho n.º 22569/2008, de 22/08, Despacho n.º 29793/2008, de 11/11 e Despacho n.º 5821/2011, de 25/03
VIH ¹	Dolutegravir + Abacavir + Lamivudina Emtricitabina + Tenofovir	100%	Despacho n.º 6716/2012; Despacho n.º 13447- B/2015

Nota 1: Patologia, cuja prescrição tem de ser emitida por médico da especialidade para que as comparticipações sejam válidas;

Nota 2: (Portaria n.º 48/2016, de 22 de março) - patologia cuja prescrição pode ser emitida externamente ao ambiente hospitalar, mantendo a comparticipação válida. A dispensa obedece também a um registo mínimo que obriga à comunicação mensal de dados (dados do utente, duração da terapêutica, diagnóstico, eventuais RAM notificadas e dados da prescrição no site do Infarmed, (Portal do Medicamento Hospitalar));

Apêndice 2.4 – Modelo autocopiativo do Anexo X referente ao maior controlo de que os MEP e benzodiazepinas são alvo no momento da dispensa, ao abrigo do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro e da Portaria n.º 981/98, de 18 de setembro

Neste anexo é registado o número da requisição de forma sequencial, o nome do SC requisitante, o nome do medicamento por DCI, a forma farmacêutica, dosagem e quantidade dispensada. O preenchimento do farmacêutico termina com a sua assinatura

e colocação da data. Por cada impresso de requisição apenas é possível colocar um medicamento específico e não é permitido dispensar mais que dez unidades.

ANEXO X⁵

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

Serviços Farmacêuticos do Código
SERVIÇO SALA

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

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

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

⁴ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

⁵ Com as rectificações decorrentes da Portaria n.º 1193/99, de 6 de Novembro

Apêndice 2.5 – Caso prático de Farmacocinética Clínica

Em contexto da validação do serviço de medicina interna, encontrava-se internado um doente do sexo masculino de 87 anos, 1,7 m de altura e 80 kg, com história de doença renal crónica e com um quadro de pneumonia nosocomial complicada ativo. Possuía prescrição de vancomicina 1 g de 12 h/12 h e meropenem 1 g de 8 h/8 h, iniciados há já quatro dias. Consultando as análises clínicas, verificou-se que a creatinina sérica era de 1,97 mg/dL e que a mesma havia tido um aumento superior a 0,3 mg/dL (aumentou 0,97 mg/dL num espaço de 48h) pelo que, de acordo com as guidelines “KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury” de 2012, se identificou uma lesão renal aguda, fruto dos dois antibióticos instituídos, visto serem ambos nefrotóxicos. A clearance de creatinina foi calculada no *Precise PK* com a fórmula CKD-EPI e o resultado foi de 24,406 mL/min. Atendendo à lesão renal aguda, fez-se o pedido de doseamento para a vancomicina, tendo o médico autorizado. Mais tarde, já na posse dos dados laboratoriais, o doseamento tinha revelado uma concentração sérica em vale de 19,8 mg/L. Introduziram-se todos os dados e tomas anteriores do doente e definiu-se uma AUC de $500 \text{ mg} \cdot \frac{\text{h}}{\text{L}}$ como objetivo, por um lado devido à situação delicada do ponto de vista renal e por outro, ao facto de que passados quatro dias a pneumonia parecia não

ter evolução ainda muito positiva. O programa optou por usar um modelo bicompartimental, sendo que o gráfico de ajuste indicava manifestamente uma situação expressiva de acumulação de vancomicina no organismo. A semivida de eliminação β foi estimada em 70 h, valor que poderia ser ainda mais alto, caso o doente em questão se enquadrasse dentro da população base considerada pelo modelo. O programa deu de imediato o aviso para suspender a toma durante um período de 10h, dando hipótese de optar por um esquema de 500mg de 12 h/12 h com uma AUC de $491,43 \text{ mg} \cdot \frac{\text{h}}{\text{L}}$ ou então 600 mg de 12 h/12 h com AUC de $505 \text{ mg} \cdot \frac{\text{h}}{\text{L}}$. A sugestão comunicada ao médico acabou por recair no regime dos 600 mg de 12 h/12 h, dado ter uma AUC mais próxima da desejada, tendo-se aconselhado ainda a suspensão da administração de vancomicina durante 10 h. O médico aceitou estas intervenções e autorizou nova monitorização dentro de 3 dias. Acontece, porém, que o meropenem, como já foi referido é um fármaco nefrotóxico e para valores de clearance de creatinina compreendidos entre 10 e 25 mL/min inclusive, o RCM recomenda ajustar a dose para metade da inicialmente estipulada com administrações de 12 h/12 h. Feita também esta sugestão, ou seja, meropenem 500 mg de 12 h/12 h, o médico recusou naquele momento, na expectativa que a clearance melhorasse com o ajuste da dosagem de vancomicina. Apesar de se ter feito uma monitorização sérica, julgo que este esquema terapêutico poderia ter uma alternativa com algumas vantagens e expus esse raciocínio. De facto, numa primeira abordagem as opções terapêuticas selecionadas pareciam bem numa perspetiva de espectro, onde o meropenem cobre uma série de bactérias Gram positivas, Gram negativas e bactérias anaeróbias, algo que a vancomicina de forma isolada não conseguiria, uma vez ser sobretudo ativa contra bactérias Gram positivas. Em contrapartida, se se olhar aos fundamentos mecanísticos da atuação destes dois antibióticos, percebe-se que embora possuam alvos diferentes, ambos convergem para o mesmo objetivo, que passa por evitar a formação de pontes interpeptídicas (*crosslinking*) inviabilizando a estrutura do peptidoglicano, levando em última análise à lise bacteriana. Em termos concretos, a vancomicina liga-se ao dipéptido terminal D-alanina-D-alanina do amino-açúcar ácido N-acetil Murâmico (NAM) bloqueando a ligação ao aminoácido L-lisina de outro NAM, impossibilitando o *crosslinking*. Já no meropenem a sua ligação às *Penicilin Binding Proteins*, que são transpeptidases mediadoras das ligações interpeptídicas interrompe também o *crosslinking*. No fundo, talvez fosse mais vantajoso trocar um destes antibióticos por outro que tivesse um espectro de ação sobreponível e com outra atuação que não ao nível do *crosslinking* (isto poderia até ser especialmente vantajoso se o agente etiológico não fosse *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) e se fosse, antes, um agente combatível por ambos

os antibióticos). Atendendo a esta situação, de acordo com as *guidelines* da *Infectious Diseases Society of America*, a linezolida seria uma destas soluções, já que possui resultados terapêuticos idênticos à vancomicina (admitindo que o agente etiológico seria do tipo MRSA) e ainda possui um mecanismo de ação diferente, atuando ao nível da inibição da síntese proteica com ligação à subunidade 50 S do ribossoma. Além disto, a linezolida, contrariamente à vancomicina, não tem grande impacto nefrotóxico, o que poderia ser vantajoso, atendendo à função renal já bastante debilitada, muito embora tivessem de ser tomadas as devidas cautelas, face ao risco de mielossupressão. Quanto ao regime implementado com o meropenem, este obedece aos pressupostos do RCM para o tratamento de pneumonias adquiridas no meio hospitalar (entretanto desajustado à função renal do doente como foi exposto).

Apêndices do Capítulo 3

Apêndice 3.1 – Caso real de atendimento com MSRM envolvendo um guia de tratamento

Um senhor de 80 anos apresentou-se na FM, vindo das urgências do hospital local com a seguinte receita (abaixo segue também uma tabela que sintetiza a informação da receita):

Guia de Tratamento para o Utilizador

Nome do Utilizador: [REDACTED] Local de Prescrição: C.H.T. V. H. TORRELA-ARS

Prescritor: [REDACTED] Telefone: [REDACTED]

DC / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant	Data de prescrição	Exatidão
1 Metoclopramida [Metoclopramida Labesfal], 10 mg, Comprimido, Blistar - 20 unidade(s) Duração prolongada, 1 comprimido 2 vezes por dia, ao pequeno-almoço e ao jantar, durante 4 dias; depois em SOS se dores.	1	2024 [REDACTED]	Este medicamento custa-lhe, no máximo € 1,20
2 Tramadol + Dexcetoprofeno [Skudexa], 75 mg + 25 mg, Comprimido revestido por película, Blistar - 20 unidade(s) Duração prolongada, 1 comprimido 2 vezes por dia, ao pequeno-almoço e ao jantar, durante 4 dias; depois em SOS se dores (20 minutos DEPOIS da Metoclopramida).	1	2024 [REDACTED]	Este medicamento custa-lhe, no máximo € 8,55
3 ENTERO RAPID Saquetas Duração prolongada, 1 saqueta de 12 em 12 horas, durante 4 dias (Não esquecer dieta).	1	2024 [REDACTED]	
4 ATIVAX Duração prolongada, 1 por dia de manhã, até ao fim.	1	2024 [REDACTED]	
5 Ciprofloxacina [Ciprofloxacina Tetrafarma], 500 mg, Comprimido revestido por película, Blistar - 15 unidade(s) Duração prolongada, 12 em 12 horas durante 6 dias.	1	2024 [REDACTED]	Este medicamento custa-lhe, no máximo € 1,20

Dados extraídos do guia de tratamento

Fármaco Prescrito/Produto de Saúde	Posologia
Metoclopramida 10 mg	1 comprimido, 2 vezes por dia, ao pequeno-almoço e ao jantar durante 4 dias e posteriormente, se necessário em SOS
Tramadol 75 mg + Dextetoprofeno 25 mg (Skudexa®)	1 comprimido, 2 vezes por dia, ao pequeno-almoço e ao jantar, durante 4 dias e posteriormente, se necessário em SOS / Espaçar estas tomas 20min depois da toma da metoclopramida
Entero Rapid®	1 saqueta de 12 h em 12 h, durante 4 dias
Ativax®	1 ampola por dia até ao fim da embalagem
Ciprofloxacina 500 mg	1 comprimido de 12 h em 12 h, durante 6 dias

Ao primeiro contacto que tive com esta situação e verificados que estavam todos os aspetos formais da receita, percebo então, que havia um quadro infeccioso ao nível do trato gastrointestinal. Questionado sobre o que tinha acontecido, o utente referiu que, inexplicavelmente, tinha começado a sentir tremores e arrepios muito intensos, acompanhados de vómitos e diarreia, tendo recorrido ao serviço de urgência local, onde referiu ter sido diagnosticado com uma gastroenterite. Questionei ainda o utente acerca da medicação habitual, o qual referiu tomar diariamente sinvastatina, Acalka® e Redict®. Efetivamente, a medicação apresentada nesta prescrição é compatível com um destes quadros, contudo existe toda uma interpretação a tecer, que passo a expor. De entre os diferentes elementos da receita, naquele momento, desconhecia sobretudo o suplemento Ativax®, tendo percebido que se tratava de um suplemento multivitamínico do complexo B e de arginina, podendo estar relacionado com a tentativa de tornar a recuperação do utente mais enérgica ou por outro lado, fornecer vitaminas que parecem ter um papel importante no metabolismo de determinadas bactérias do microbioma. Quanto ao Entero rapid®, trata-se então de um probiótico que visa reequilibrar e estimular, precisamente, o crescimento de estirpes bacterianas benéficas, para que estas possam competir diretamente com as bactérias patogénicas, diminuindo a sua colonização do intestino e conseqüentemente a resposta inflamatória. A toma de probióticos pode também, de alguma forma, minimizar eventuais RAM provocadas pela antibioterapia, como seja a própria diarreia. Aquando da análise desta prescrição, a mesma não fazia qualquer menção a que fosse necessário espaçar o antibiótico (ciprofloxacina 500 mg) do probiótico, pelo que de imediato, me questionei se isto faria sentido atendendo ao modo de atuação de ambos. A ciprofloxacina é uma fluoroquinolona de 2ª geração cujo espetro é já relativamente alargado, cobrindo mais

deficitariamente as bactérias Gram positivas. Além disto, sabe-se que a ciprofloxacina é pouco ativa ou mesmo inativa contra bactérias anaeróbias estritas, o que podia ser positivo em termos de uma menor desregulação da microbiota. Sabendo que a esmagadora maioria das bactérias intestinais são, justamente, anaeróbias, pode parecer imediato que não haveria grande problema, contudo, ainda assim, entendi aconselhar o espaçamento das tomas de forma prudente, tentando potenciar a ação do probiótico. De qualquer modo, se dúvidas pudessem existir sobre o espaçamento destes agentes, as mesmas dissolveram-se ainda mais veementemente, quando me apercebi que este probiótico é enriquecido em zinco. Sabendo que a família das quinolonas tem uma predisposição natural para formar quelatos com iões bivalentes (dos quais o zinco faz parte), percebe-se que a toma simultânea deste probiótico com o antibiótico comprometeria a eficácia da antibioterapia por redução significativa da biodisponibilidade. Consultando o RCM da ciprofloxacina 500 mg, constatei que a mesma possuía um pico máximo de concentração entre 1 h a 2 h após toma, pelo que resolvi distanciar as tomas em 2h, devendo ser tomado primeiramente o antibiótico. Analise-se agora a situação da metoclopramida 10 mg, que naturalmente me pareceu ter fundamento racional, dado ser um agente procinético que permite a prevenção de enjoos e vômitos. Enquanto modificador da motilidade gastrointestinal espera-se que a farmacocinética de outros fármacos possa sofrer alterações, o que leva a que idealmente a sua toma se deva distanciar de outros medicamentos. Os 20 min solicitados pelo médico para o espaçamento entre o Skudexa® e a metoclopramida devem-se ao facto de que a toma simultânea destes medicamentos pode anular o efeito procinético da metoclopramida, visto que o Skudexa® contém tramadol, que pertence à família dos opioides, e estes são tradicionalmente agentes que desencadeiam lentificação do esvaziamento gástrico. Sabendo que o pico de concentrações da metoclopramida 10mg oscila entre os 30 min e as 2 h, pareceu-me insuficiente espaçar apenas 20 min. Apesar disto, perante estes tempos comuniquei ao utente que poderia experimentar os 20 min, devendo aumentar o tempo de espera entre os dois medicamentos, para pelo menos 30 a 60 min entre tomas, caso as náuseas ou vômitos persistissem apenas com os 20 min. Aconselhei ainda também, a toma de metoclopramida com alguma antecedência das refeições (novamente entre os 30 min a 60 min antes). Entendi ser ainda pertinente questionar o utente se sentia dores ou se tinha tido febre, o qual respondeu negativamente às duas questões. O Skudexa® é uma associação de dexetoprofeno com tramadol, sendo que ambos fármacos estão envolvidos frequentemente em RAM no trato gastrointestinal, capazes de agravar os quadros de diarreia, vômitos e irritação da própria mucosa. Confrontado com tudo isto e atendendo a que esta prescrição me deixou um pouco reticente em alguns aspetos, tentei contactar o médico não só para obter mais

esclarecimentos da prescrição, como acerca de eventuais tratamentos sobre os quais o utente pudesse estar ainda sob efeito. Por infortúnio, o contacto não foi possível naquele momento, por indisponibilidade do médico. Não podendo alterar a prescrição, reforcei ao utente para usar estritamente este medicamento durante o período prescrito, evitando até, se não tivesse dores ou parando se notasse agravamento de eventuais sintomas dispépticos, devendo consultar o médico de família. Ainda antes desta tentativa de contacto, procedi também à revisão da medicação habitual do utente, tentando conciliá-la com a nova medicação. No que à sinvastatina e ao Redict® diz respeito, não encontrei problemas relevantes e aconselhei o utente a manter a medicação. Já quanto ao Acalka®, este possui como fármaco o citrato de potássio, que atua como alcalinizante da urina, sendo muitas vezes utilizado para minimizar a progressão e crescimento de cálculos (sobretudo de ácido úrico e cistina), estando a ser utilizado para isso (cálculo vesical) neste utente. Sucede assim, que a excreção da ciprofloxacina é essencialmente renal e que esta fluoroquinolona tem a particularidade de precipitar em valores de pH básicos, desencadeando cristalúria/lítise ao longo do sistema renal/urinário. Dado que não foi possível dialogar com o médico prescritor e que não seria, porventura, correto estar diretamente a solicitar ao utente a interrupção da toma do Acalka®, entendi que o mais razoável fosse alertar o utente para este potencial problema, aconselhando-o a consultar o médico de família para que pudesse ser deliberada uma eventual suspensão temporária deste medicamento (note-se que me mostrei disponível também para encetar conversações com o médico de família, porém, o utente recusou naquele momento). Após tudo isto, proferi ainda uma série de recomendações, nomeadamente quanto à alimentação, que deveria passar a ser mais leve e em pequenas quantidades evitando alimentos fritos, muito gordurosos ou condimentados, assim como vegetais folhosos, particularmente os de folha verde-escura ou da família das crucíferas, frutos secos, leguminosas ou determinadas frutas mais laxantes como a laranja. Em termos da ingestão de líquidos, esta deve ser também mais frequente e em pequenas quantidades, evitando-se refrigerantes/bebidas gasificadas ou bebidas alcoólicas. Em caso de vômito deve evitar-se ingestão do que quer que seja pelo menos nos primeiros 30 min. A este respeito instruí o utente a ligar para a farmácia ou médico de família em caso de vômito, após toma de medicamentos, para que se possa avaliar de forma mais expedita a necessidade de repetir alguma toma. Uma das RAM mais comuns associada à ciprofloxacina é a fototoxicidade, pelo que alertei o utente para evitar a exposição solar direta e usar protetor solar. Abaixo encontra-se a súmula da informação transmitida relativa ao esquema terapêutico:

- **Proposta de potencial suspensão do Acalka® durante a toma do antibiótico, mediante parecer/concordância do médico de família;**
- **às 8 h (Pequeno-almoço)** - 1 comprimido de metoclopramida 10 mg, 20 min até 60 min (dependendo do controlo de sintomas) antes da refeição e/ou do Skudexa® e 1 ampola bebível (até ao fim da embalagem) de Ativax® (pode ser diluída em água);
- **às 10 h (durante 6 dias)** – 1 comprimido de ciprofloxacina 500 mg;
- **às 12 h** – 1 saqueta de Entero Rapid® diluída num copo de água (aprox.: 250 mL) durante 4 dias;
- **às 13 h (almoço)** – 1 cápsula de Redict® (30 min depois da refeição);
- **às 20 h (jantar)** - 1 comprimido de metoclopramida 10 mg, 30 a 60 min (dependendo do controlo de sintomas) antes da refeição e/ou antes do Skudexa®;
- **às 22 h (durante 6 dias)** – 1 comprimido de ciprofloxacina 500 mg
- **às 23 h** – 1 comprimido de sinvastatina (apenas se manteve esta hora por hábito do utente);
- **às 00 h** – 1 saqueta de Entero Rapid® diluída num copo de água (aprox.: 250 mL) durante 4 dias;

Apêndice 3.2 – Casos Práticos de Atendimento envolvendo MNSRM e Referenciação Médica

Caso 1 – Picada de Inseto

Uma utente com cerca de 40 anos, apresenta-se na farmácia referindo uma picada na região da prega do cotovelo acompanhada de um intenso prurido. Embora pensasse ser uma picada, afirmou que não fazia ideia de que inseto podia ter picado. Ao observar a lesão, constato que se encontrava bastante edemaciada com uma dimensão significativa que rondaria os 3 cm de diâmetro, acompanhada de bordos irregulares, coloração vermelha e ligeira descamação, sem vestígios de qualquer secreção/material purulento. Questionada acerca da presença de outras lesões semelhantes, a resposta foi negativa. Questionei também, quanto à duração e a utente referiu que aquela situação persistia já há cinco dias e que a área da lesão não havia diminuído, de forma relevante. A utente referiu também não ter iniciado qualquer tratamento, quer por via tópica ou oral e não ter contactado com nada fora do habitual naquela região. Questionei ainda se tinha tido febre ou se sentia algum tipo de dor no local, e a resposta foi de novo duplamente negativa. Por observação da lesão, sendo isolada e sem história de uso de

qualquer produto ou material naquela região, descarta-se a possibilidade de uma dermatite de contacto. O edema intenso juntamente com alguma descamação não deixavam perceber qualquer indício de marca da picada, por outro lado, a presença de bordos irregulares em picadas é bastante comum, pelo que com alguma confiança concluí que se trataria mesmo de uma picada. Não foi possível determinar qual o agente causador, mas consegui descartar, por exemplo, uma eventual picada de carraça, quer pelo aspeto da lesão, local, ausência de sinais infecciosos e história da utente (referiu não possuir animais de companhia nem trabalhar no campo em contacto com vegetação alta e nem mesmo ter estado em outros espaços verdes, recentemente). Preocupou-me o facto de o edema permanecer sem grandes melhorias ao longo dos dias e de ser ainda bastante intenso. Neste sentido, por análise do protocolo de dispensa da hidrocortisona 10 mg/g, onde se esclarece que em lesões extensas por picada se pode optar pela hidrocortisona ao invés de um anti-histamínico tópico, assim decidi. A hidrocortisona 10 mg/g está apenas disponível enquanto especialidade farmacêutica, tratando-se, portanto, do medicamento Pandermil®, que possui duas formas farmacêuticas comercializadas (creme e pomada). Nesta situação em concreto, uma vez que a utente se queixava de prurido intenso, entendi que o creme seria mais adequado, já que sendo uma formulação com maior teor de água permite criar algum efeito refrescante, sendo simultaneamente bastante emoliente. Em relação à duração e posologia, aconselhei a utente a aplicar uma fina camada de creme na área da lesão, pelo menos duas vezes por dia (podendo aplicar até três vezes ao dia) durante sete dias, no máximo, deixando absorver o creme. Na aplicação, ressalvei que o importante é evitar o contacto desnecessário de outras áreas da pele com o medicamento, particularmente os olhos. Transmiti ainda à utente que se decorridos os sete dias não houvesse melhorias, ou se, entretanto, surgissem secreções purulentas ou febre, deveria consultar um médico. Para um maior alívio do prurido nos intervalos das aplicações, referi a possibilidade de aplicar gelo (não diretamente na pele), procurando evitar coçar o local, dado que esse comportamento só agravaria a irritação e aumentaria o risco de infeção. Nestes intervalos dei também a hipótese do uso de um creme hidratante cuja formulação fosse baseada em aveia ou calamina, o que não só diminuiria a irritação como o prurido. O único creme disponível na FM com estas características era um da gama Barral®, mais especificamente o “Creme Anti-Prurido” para pele sensível e com prurido.

Caso 2 – Suspeita de Quadro Agudo de Sinusite

Uma utente com os seus 35 anos, deslocou-se até à farmácia, procurando auxílio para um conjunto de dores terríveis persistentes e continuas “que iam até aos ossos” na região circundante do nariz e olhos. Referiu que estas zonas estavam mais quentes que o

habitual também. Perante estas queixas, questionei há quanto tempo tal situação se mantinha e se tinha percebido algum momento de febre ou se alguma vez já tinha sentido algo idêntico. A utente referiu que as dores se mantinham há já 4 dias e que em nenhum momento tinha tido febre, negando ter recordação de ter sentido dores semelhantes. Questionei também quanto à existência de alergias respiratórias, de corrimentos nasais (incluindo os posteriores) ou de outros quadros de constipação ou gripe que tivessem antecedido este problema, ao que a utente respondeu negativamente a todas perguntas, referindo ter o nariz entupido, concluindo-se uma situação de congestão nasal. Questionada se tinha tido algum acidente/pancada na região da face ou se tinha algum dente com problemas, respondeu mais uma vez, de forma negativa a tudo. Questionei ainda se os sintomas agravavam quando mastigava ou se doía ao abrir boca e a respostas fora mais uma vez negativas. O facto de a utente ter respondido negativamente tanto à parte da dentição como à parte mastigatória, permitiu-me excluir qualquer tipo de dor nestas regiões que pudesse estar a ser irradiada. Não podendo excluir, exatamente, até aqui, algum envolvimento nevrálgico, perante a história achei pouco provável, dado que as dores eram continuas. As regiões de dor que a utente refere eram compatíveis com a região dos diferentes seios paranasais, que provavelmente devido a edema/congestão estariam a comprimir as estruturas circundantes, provocando dor, sendo provável que isto fosse devido a quadro infeccioso típico das rinosinusites. Neste contexto, sabendo da probabilidade elevada de ter que iniciar terapêutica antibiótica ou mesmo da realização de exames de imagem, referenciei a utente a um médico otorrinolaringologista ou em última análise, não conseguindo esperar, a ida a um serviço de urgências. Enquanto isso, aconselhei a utente a tomar paracetamol de 8 h/8 h para tentar aliviar as dores, assim como a colocar compressas de água morna para tentar aliviar a vasoconstrição e levar à drenagem das secreções retidas, tendo até recomendado lavagens das vias nasais com soluções salinas (p. ex., Rhinomer® - dispositivo médico). Seria também possível pensar num descongestionante nasal/oral ou corticoide nasal, porém achei mais prudente aguardar pela decisão do médico. Tomei conhecimento que a utente regressou posteriormente à farmácia com diagnóstico de rinosinusite, juntamente com prescrição antibiótica de amoxicilina 500 mg e de um corticoide nasal (Avamys®).

Apêndice 3.3 – Caso real de aconselhamento de um Produto Cosmético

Uma utente com cerca de 50 anos, solicitou ajuda para diminuir a sua vermelhidão no rosto. Referiu ser uma situação constante, que se agravou no último ano e que piora em situações de muito vento, frio ou calor. Após observar, notava-se claramente um rubor assinalável na região das bochechas e testa, sendo até observáveis

algumas telangiectasias. A pele deixava sobressair também alguma desidratação. Ao questionar se costumava usar algum tipo de creme/produto cosmético no rosto, respondeu negativamente, o que explica também a desidratação. A situação verificada era compatível com pele sensível e eventualmente até, com um quadro de rosácea, especialmente devido às telangiectasias e à permanência dos sintomas já descritos. Perante isto, selecionei um creme de dia da Avène, gama “Antirougeurs”, mais concretamente o “Antirougeurs DIA Creme Suavizante anti-vermelhidão SPF 30”, possuidor de dois ingredientes chave: o sulfato de dextrano, que atua enquanto agente vasoconstritor, diminuindo o rubor e irritação e a combinação do ingrediente patenteado, TRP-regulin® com óleo de pongamia, que inibe a expressão de citocinas e de interleucina-8, controlando também a inflamação e por conseguinte, a vasodilatação. Este creme possui já a função de protetor solar UVA/UVB, que assume também um papel essencial contra a irritação e vasodilatação, sendo também de uso mais prático, precisamente, por não ser necessário adquirir um protetor solar à parte. Comparativamente ao cosmético concorrente disponível na FM (Sensibio AR da Bioderma®), o que selecionei parece ter tido melhores resultados em estudos clínicos em termos da redução da vermelhidão, embora os estudos não tenham sido genuinamente idênticos. Para a aplicação deste creme, referi à utente a necessidade de o usar diariamente, devendo aplicá-lo logo pela manhã ou ao acordar, depois da lavagem do rosto, espalhando uma camada uniforme, de modo a cobrir a pele das zonas mais vermelhas para as menos vermelhas. A limpeza deve seguir os mesmos moldes no fim do dia, até porque, tratando-se de um creme com protetor solar é conveniente assegurar a desobstrução dos poros. A gama “Antirougeurs” da Avène possui um leite de limpeza, porém, na impossibilidade da utente adquirir mais produtos, aconselhei-a a evitar cosméticos muito agressivos, como o sabão, ou aqueles que fizessem muita espuma, procurando produtos que façam a menção a “pele sensível”. Referi também que esta lavagem deve ser acompanhada de movimentos suaves e circulares assim como de uma secagem delicada. Procurei ainda que a utente evitasse e se protegesse ao máximo das situações que sabe agravarem o problema, como variações extremas de temperatura ou vento. Em caso de alergia ou agravamento de sintomas, indiquei à utente a suspensão da aplicação (embora o produto em questão esteja bastante direcionado para resolver a irritação da pele, não se pode descurar, que ainda é um creme com muitos ingredientes e que o ideal seria uma solução mais minimalista onde houvesse, igualmente, ingredientes vocacionados para este problema).

Apêndice 3.4 – Caso real de aconselhamento de um suplemento (fitoterápico)

Uma utente de 65 anos, aquando da dispensa da medicação anti hipertensora habitual, solicitou ajuda por não saber mais o que fazer à dor ciática e dos joelhos. Referiu estar a evitar a toma dos anti-inflamatórios não esteroides orais, uma vez que lhe geram muito desconforto intestinal e porque sabe também dos seus riscos gastrointestinais e cardiovasculares se tomados de forma crónica. Além disto, revelou já ter tentado analgésicos como o paracetamol e metamizol que não surtiram alívio suficiente. Referiu estar a usar Voltaren Emulgelex[®], esfregando ao longo da coxa onde a dor persiste há alguns anos, embora com picos de agravamento. A minha primeira abordagem foi otimizar o uso do Voltaren Emulgelex[®], isto é, dado que este tipo de dor se deve a lesões radiculares/degenerações dos discos em L4-L5 ou L5-S1 e que acaba por irradiar para a região da coxa, torna-se também conveniente aplicar o medicamento no foco destas raízes nervosas e não somente na coxa. Sugeri ainda a possibilidade do uso combinado de paracetamol com o Voltaren Emulgelex[®]. Em alternativa a este tratamento (ainda que ambos possam ser conjugados) e no sentido de tentar melhorar o combate à dor e inflamação, aconselhei o Flexofytol Plus[®], um suplemento baseado em extratos de *Curcuma longa*, *Boswellia serrata* e vitamina D. A curcumina (proveniente da *Curcuma longa*) tem diversos papéis neste campo, contribuindo para uma redução de mediadores inflamatórios e de degradação do osso através da diminuição da proliferação de osteoclastos, diminuição da apoptose dos condrócitos e ainda favorecimento da produção de colagénio e glucosamina. Por seu turno, os ácidos boswellicos (presentes em *Boswellia serrata*) assumem relevância anti-inflamatória na diminuição da síntese de leucotrienos e outras citocinas pró-inflamatórias que, inclusivamente, estão associadas à destruição da cartilagem óssea (TNF - α e NF- κ B). Este suplemento contém ainda vitamina D (numa dosagem bem diminuta), que contribui para a mineralização do osso por diminuição da produção de paratormona. Aconselhar vitamina D, ainda que neste caso em quantidades não elevadas (bem abaixo da dose diária recomendada de 15 μ g de acordo com o *National Institutes of Health*), exige lembrar o seu carácter mais lipossolúvel e eventual risco de acumulação no organismo com hipercalcemia acumulação nos vários tecidos do sistema cardiovascular, e porventura até, redução da massa óssea (situações pouco prováveis neste contexto, dada a dosagem baixa). Ainda assim, questioneei a utente acerca dos seus hábitos diurnos, onde constatei tratar-se de uma pessoa bastante sedentária expondo-se pouco ao sol, pelo que a vitamina D não deveria ter qualquer problema de acumulação. Aconselhei, assim, a toma inicial de dois comprimidos ao pequeno-almoço e jantar nos dias de maior exacerbação da dor, devendo fora destes casos passar a tomar, habitualmente, apenas dois comprimidos ao

pequeno-almoço. No geral os extratos aqui visados não acarretam problemas de maior em termos de efeitos adversos, porém a *Boswellia serrata* tem ainda associados alguns casos de dispepsia, embora não de modo muito frequente. O motivo de recomendar as tomas às refeições, deve-se tanto à prevenção da dispepsia como ao facto da vitamina D ser lipossolúvel, sendo melhor absorvida a bordo dos lípidos dos alimentos. Sabendo que a utente tomava candesartan 16 mg e sinvastatina 10 mg, procedi também à verificação de eventuais interações medicamentosas, tendo deixado a advertência de espaçar em algumas horas a toma deste suplemento da sinvastatina (quicá 6h, dado que existiam à data, alguns estudos que sugeriam este período para a meia vida de eliminação dos ácidos boswellicos, que seria maior inclusivamente que alguns curcuminoides, muito embora este fitoterápico não disponha de dados farmacocinéticos concretos), isto porque ambos os extratos destas plantas têm a capacidade de inibir a cyp 3A4. Deixei, igualmente, o aviso para a utente informar o médico de família (ou outro) da toma deste fitoterápico em caso de introdução de novos medicamentos no regime farmacoterapêutico. Por fim, passei a um conjunto de conselhos “não farmacológicos”, desde a sugestão de iniciar fisioterapia para aumentar a tolerância à dor, iniciar pequenas caminhadas evitando manter-se durante muitas horas nas mesmas posições (adotando posturas corretas), sugeri a aplicação de calor nas regiões afetadas para promover um maior relaxamento muscular, assim como a evicção de trabalhos/esforços físicos agressivos e pesados. No que toca à alimentação, questionei também a utente quanto a hábitos de consumo de laticínios e vegetais folhosos, a qual confirmou ingerir diariamente, pelo menos, um copo de leite e um iogurte. A este respeito e porque o meu objetivo era averiguar a ingestão de cálcio, a utente revelou ter terminado a toma de um suplemento deste tipo há 1 mês, na altura, prescrito pelo médico de família, pelo que entendi não aconselhar, naquele momento, algo do género.

Apêndice 3.5 – Estrutura de uma fatura

Nos termos do Decreto-Lei n.º 102/2008, de 20 de junho e da Portaria n.º 195/2020, de 13 de agosto a fatura é identificada com data (normalmente coincidente com a data de entrega), atribuição de um número sequencial de faturação, nome da firma/denominação social, NIF e morada quer do grossista quer da FM e o código ATCUD. É feita também uma discriminação de quantidades, taxas e impostos. Normalmente os produtos vêm identificados através do CNP.

Fatura		Original														
Nº	Data	Moeda	EUR13214030275													
NIF	Cliente	Código AT														
<p>plural+udifar</p> <p>PLURAL - COOPERATIVA FARMACÉUTICA CR Rua Manuel Madeira, nº35 - Apartado 8144 3025-047 Coimbra Reg. CRC Comércio nº 500349140 - Capital social variável</p> <p>Apoio ao cliente: 239 499 405 Website: www.plural.pt Pedidos/Encomendas: 239 499 422 Email: geral@plural.pt</p> <p>Coimbra Farmácia Moura JORGE MOURA, LDA- FARMÁCIA MOURA Largo do Comércio 20 3460-533 Tondela</p>																
<p>ATCUD: JF2WAKFZ, 632730935 - YJX4 - Processado por programa certificado nº6311AT</p>																
Ref(N)	101438	VMI101395														
Baq	Cód.	Designação	Lote	P.Val (MMAA)	QEnc	QForm	PVP	PVF	PVA (a)	Desc Bónus	Tx Inf.	PrLiqIn	IVA %	Valor		
210794	7425546	ADVANTAGE SPOT ON 4-8KG GATO OJMLXA VET	KV0458X	0727	1	1		15,53				15,53 N	6	15,53		
210794	5060769	ATORVASTATINA TETRAFA ARMA MG COMP 10MGX56	TL1441B	0824	1	1	7,75	5,72	5,06	16%	0,03	4,33 T	6	4,33		
210794	5751888	AUGMENTIN DUO COMP REV 875+125MG X 16	UA8X	0225	1	1	6,65		4,96	G		3,53 G	6	3,53		
210794	4201083	BEPANTHENE CR 100G	GP02LR1	0126	1	1		7,89		G		6,32 G	6	6,32		
210794	4480143	BETMIGA COMP LP 50MG X 30	ZJ2827	0925	1	1	41,09	32,14	29,24		0,16	29,40 A	6	29,40		
210794	5631833	BRINCA QELNLAIR INALADOR 340M/12MCG X 60	318T	1024	1	1	53,77	43,59	40,45		0,20	40,65 A	6	40,65		
210794	5741848	COLROSET COMP 20MG + 10MG X 28	12654544	0325	1	1	26,61	21,31	19,70		0,10	19,80 A	6	19,80		
210794	5741822	COLROSET COMP 5MG + 10MG X 28	12626401	0924	1	1	26,61	21,31	19,70		0,10	19,80 A	6	19,80		
210794	5370176	DAYLETTE MG DROSP + EE 3MG+0,02MG X 28	Z2A510A	1024	1	1	9,97	7,71	7,00	12%	0,04	6,27 T	6	6,27		
210794	5667761	EDARCLOR COMP 40MG + 12,5MG X 56	13436633	1226	1	1	33,88	25,62	22,87		0,13	23,06 A	6	23,06		
210794	9037903	FLAGYL COMP 250MG X 20	3186	1226	1	1	3,10	2,18	1,88		0,01	1,89 A	6	1,89		
210794	7395434	MXXVIT VITALFA COMP X30			1	1		17,19		G		14,98 G	23	14,98		
210794	2401180	NEBLET COMP 5MG X 28	29047	1225	4	4	6,38	5,12	4,74		0,03	4,77 A	6	4,77		
210794	5772637	QUETAMED CP REV 50MG X 60	S1742	0126	1	1	14,10	10,97	10,00		0,05	10,05 A	6	10,05		
210794	8742767	SANDIMAUJ NEORAL CAPS 50MG X 30	MM6060	0724	10	1	38,47	29,78	26,93		0,15	27,08 A	6	27,08		
210794	5078233	TOPRAMATO FARMOZ MG COMP 50MG X 60	AC0424C	0326	1	1	11,39	8,54	7,63	40%	0,04	4,70 T	6	4,70		
210794	2734887	TRIAPIN COMP 5MG + 5MG X 50	DLB00415	1225	1	1	23,62	18,62	17,07		0,09	17,16 A	6	17,16		
112787	5635503	TRILUCITY CANETA SOL INJ 1,5MG/0,5ML X2	D955256E	0804	1	1	53,48	43,33	40,19		0,20	43,33 V	6	43,33		
210794	5709099	VISOTAN 0,03MG/ML 2,5ML X 3 FRASCOS	17152	0625	1	1	39,48	30,68	27,82		0,15	27,97 A	6	27,97		
210794	5425731	VITAMINA C RETARD CAPS 500MG X 60	Z2N120A	0725	1	1		12,50		15%		10,75 T	6	10,75		
112787	3692282	XALACOM COLIRIO 2,5ML	GR2295	1025	4	4	9,89	7,64	6,93		0,04	6,97 A	6	7,17		
210794	5589742	XIGDUO COMP REV 850MG+5MG X 56	SF441	0825	3	3	44,17	34,91	31,96		0,17	32,12 A	6	32,12		
210794	5779079	ZYCOPT GOTAS 5MG/ML + 20MG/ML X 5ML X 2	6053	0125	1	1	19,61	15,01	13,55		0,07	13,62 A	6	13,62		
Total:													31	Sub-Total:		483,46
Produtos não fornecidos:																
7380980	ACUTIL SUPL ALIMENTAR CAPS X 60	Esgotado	9319830	LIORESAL COMP 10MG X 60	Esgotado											
9046755	ALDACTONE COMP 25MG X 60	Esgotado	8566307	OVESTIN CR APLIC 15G	Esgotado											
5828215	ATORVAST+EZETIM SANDOZ CP 20+10MG X30	Esgotado	4210292	ROCALTROL CAPS MOLE 0,25MCG X 30	Esgotado											
4624284	CONCOR 10 PLUS COMP REV 10+25MG X 28	Esgotado	5635503	TRILUCITY CANETA SOL INJ 1,5MG/0,5ML X2	Esgotado											
5279179	DENILLE COMP 2MG + 0,03MG X 63	Esgotado	9722215	ULCERMIN CART SUSP OR X 60	Esgotado											
5015326	EXFORGE COMP REV 5MG/160MG X 56	Esgotado	5631106	URSOFALK COMP 500MG X60	Esgotado											
5903380	INDERAL COMP REV 16MG X 60	Esgotado	5604020	VOKANAMET COMP REV 1000MG + 50MG X 60	Esgotado											
Nº total de baques: 2																
112787	210794															



Fatura **Original**
 N° [REDACTED] **Data** 21-06-2023 **Moeda** EUR13214030275
 NIF [REDACTED] **Cliente** [REDACTED] **Código AT** [REDACTED]

PLURAL - COOPERATIVA FARMACÉUTICA CR
 Rua Manuel Madeira, nº35 - Apartado 8144
 3025-047 Coimbra
 Reg CRC Coimbra/NIF 500349142 - Capital social variável



Apoio ao cliente
239 499 405

Website
www.plural.pt

Pedidos/Encomendas
239 499 422

Email
geral@plural.pt



Coimbra
Farmácia Moura

JORGE MOURA, LDA - FARMÁCIA MOURA
 Largo do Comércio 20
 3460-533 Tondela

ATCUO: JF2WMKFZ-832730985 - Y)X4 - Processado por programa certificado nº631/AT

ATCUO: [REDACTED]



Informamos que não se aceitam quaisquer devoluções de produtos adquiridos no âmbito do Covid-19.

Art.36º n.º5, A) i) CIVA - Os bens e serviços constantes deste documento foram colocados à disposição do adquirente na data do mesmo

Taxa	Base	Valor IVA	A PVA <= 50 EUR	373,72	Incidência	483,46
6 %	466,48	28,11	H Net	15,53	IVA	31,56
23 %	14,98	3,45	T VD's+TD's+Tripartidos	26,05	Total	515,02
			G Plataforma/Grupo	24,83		
			V VVM	43,33		

*) PVA sem Taxa de Interméd (Tx Int)

† - Compras de grupo

Fatura deve ser liquidada até 26.06.2023

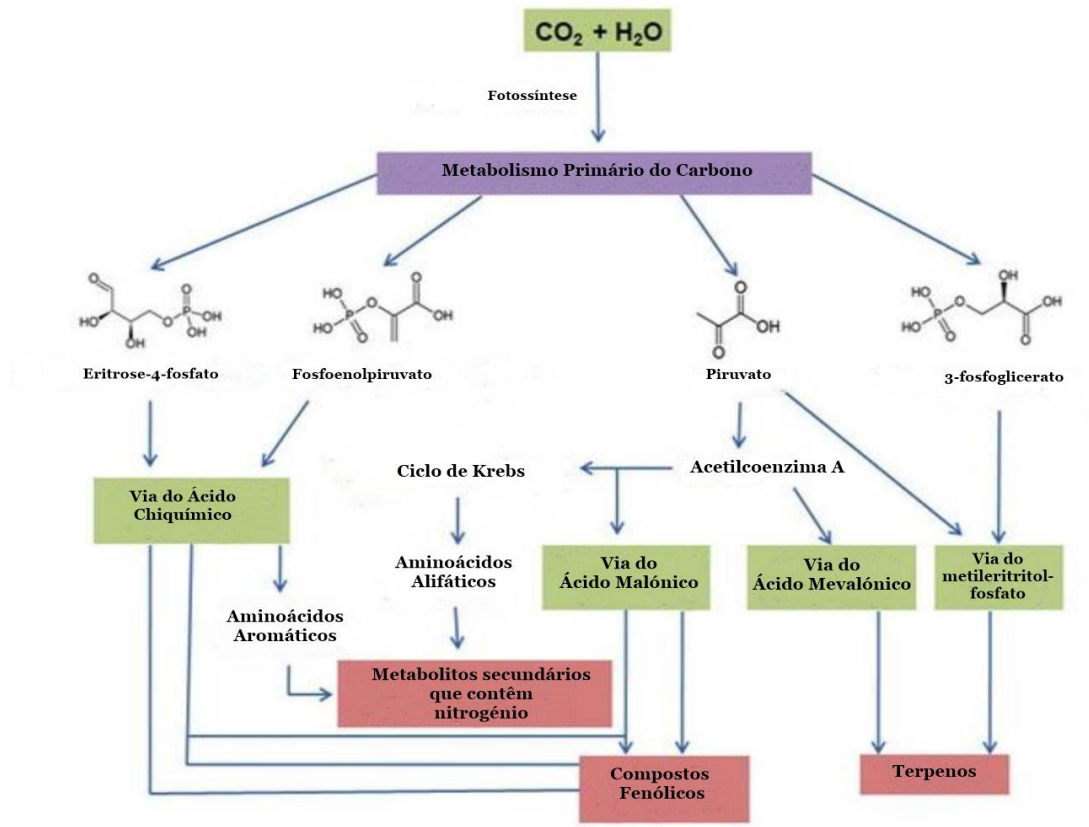
Até ao dia 26.06.2023 serão cobrados juros de mora nos termos do DL nº 62/2013 de 10 de Maio
 praxe para reclamação e de 5 dias após data de emissão. O documento é considerado confirmado no final desse período
 responsabilidade pela gestão dos resíduos das embalagens e medicamentos foi transferida para a Entidade Gestora VALORMED -
 Unidade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda - Mais informações, incluindo os valores das prestações
 encasilhadas a favor da mesma, em www.valormed.pt
 as mais informações consulte o seu site reservada em www.plural.pt

Local Carga
Coimbra
Local Descarga
Tondela

Anexos

Anexos do Capítulo 1

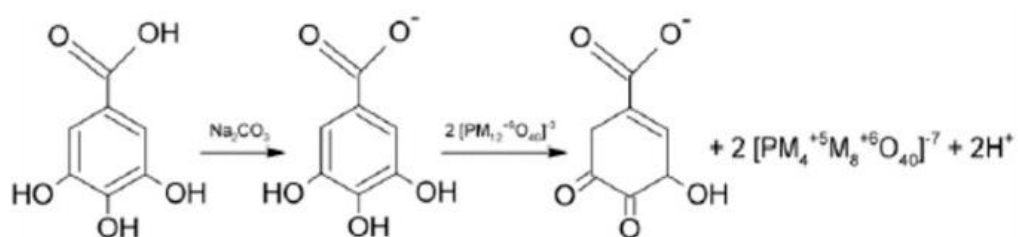
Anexo 1.1 – Principais vias de biossíntese dos metabolitos secundários (adaptado de ⁸⁾)



Anexo 1.2 – Solventes indicados para a extração de alguns metabolitos secundários por ordem decrescente de polaridade (Adaptado de ¹⁰⁾)

Solventes						
	Mais Polaridade → Menos Polaridade					
	Água	Metanol	Etanol	Acetona	Clorofórmio	Éter
Metabolitos secundários extraíveis	Antocianinas	Antocianinas	Taninos	Flavonóides	Terpenóides	Alcalóides
	Taninos	Terpenoides	Polifenóis		Flavonoides	Terpenóides
	Saponinas	Saponinas	Flavonóis			
	Terpenóides	Taninos	Terpenóides			
		Flavonas	Alcalóides			
		Polifenóis				

Anexo 1.3 – Reações simplificadas, envolvendo um CF e os derivados dos ácidos fosfotúngstico ou fosfomolibdico e correspondente variação de cor. Em meio básico, o próton fenólico é dissociado, dando origem ao anião fenolato numa reação envolvendo o Mo em meio básico, em que o próton fenólico é dissociado, dando origem ao anião fenolato, recebendo o Mo o elétron doado (Mo +6 reduzido a Mo +5) (adaptado de ¹⁷).

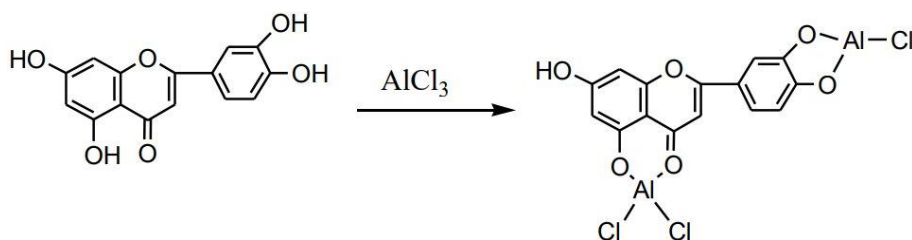


M = Mo ou W

$\lambda = 765 \text{ nm}$



Anexo 1.4 – Complexos formados por ação do AlCl_3 (retirado de ¹⁸)



Anexo 1.5 – Mecanismos AOX dos CF (retirado de ²⁹)

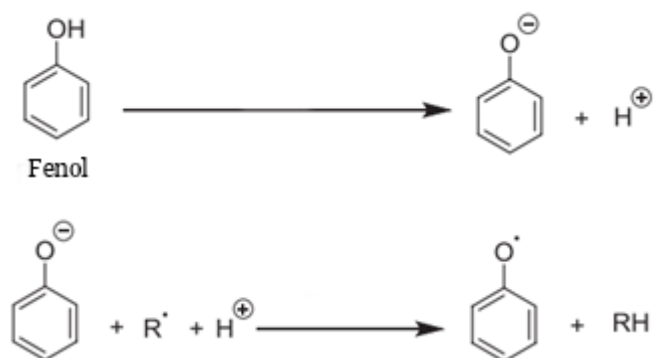
Mecanismo TAH, onde “A” designa o CF AOX:



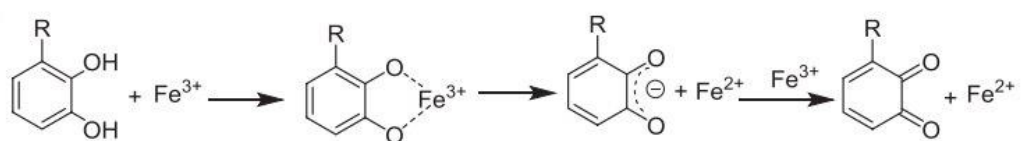
Mecanismo TEU:



Mecanismo PSPTE:

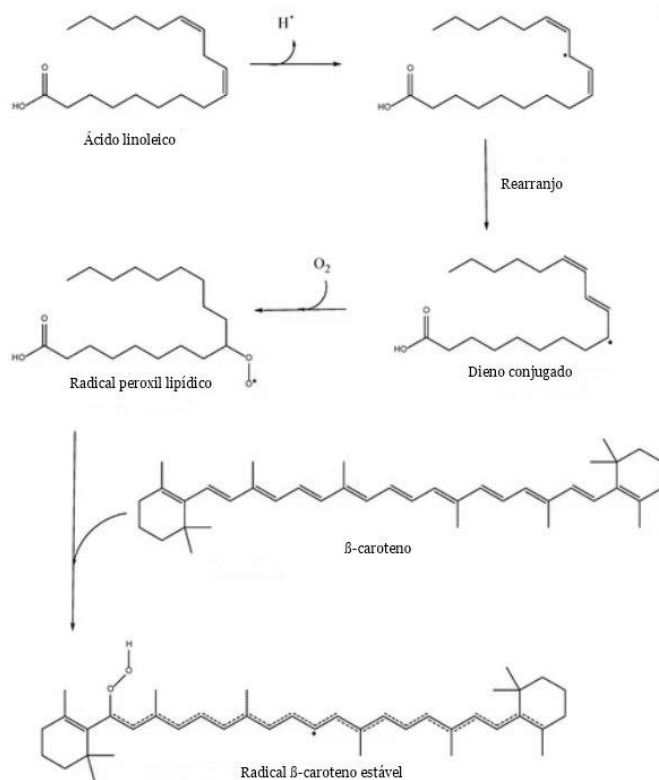


Mecanismo FQMT:



Anexo 1.6 – Mecanismos inerentes aos métodos de avaliação de atividade AOX
(retirado de 30)

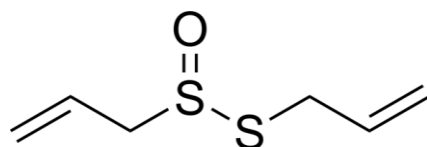
Ensaio do sistema β -caroteno/ácido linoleico:



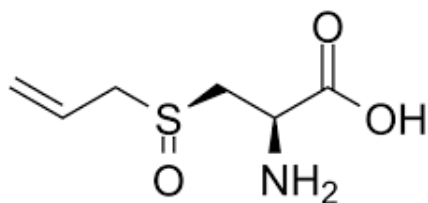
Anexo 1.7 – Representações estruturais de alguns compostos de *Allium*

Compostos sulfurados

Alicina (retirado de Fonte 1):

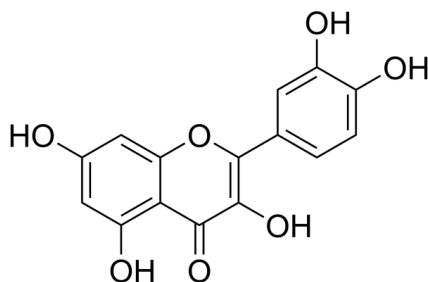


Aliina (retirado de Fonte 1):

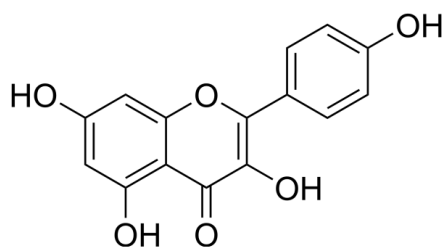


Flavonoides

Quercetina (retirado de Fonte 1):

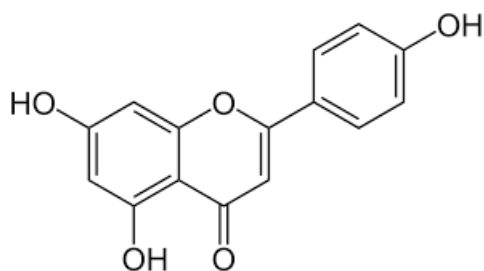


Kaempferol (retirado de Fonte 1):



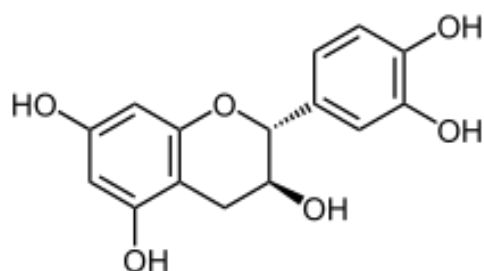
Flavonas

Apigenina (retirado de Fonte 2):



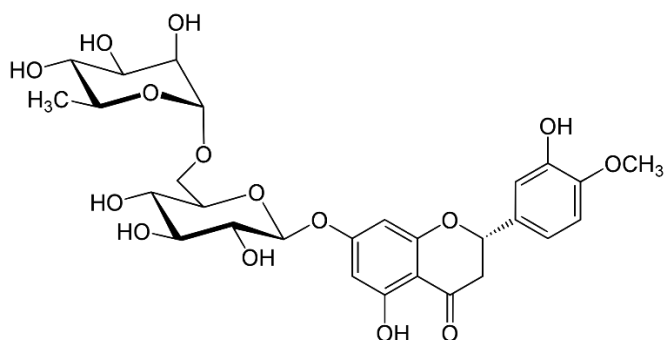
Flavanois

Catequina (retirado de Fonte 1):



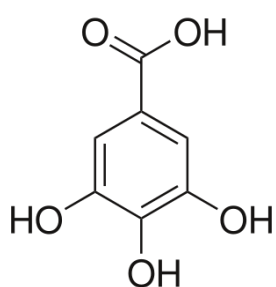
Flavanonas

Hesperidina (adaptado de Fonte 3):

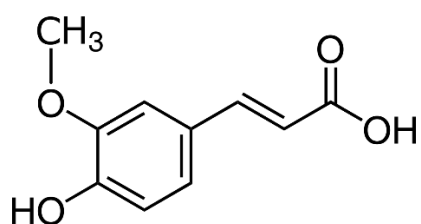


Ácidos fenólicos

Ácido gálico (retirado de Fonte 1):

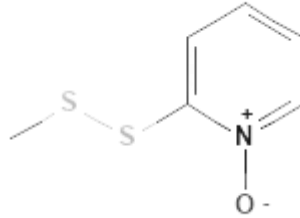


Ácido ferúlico (retirado de Fonte 1):



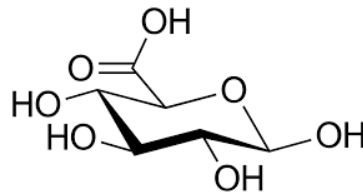
Alcalóides

2-(metilditio)piridina-N-óxido (retirado de Fonte 4):



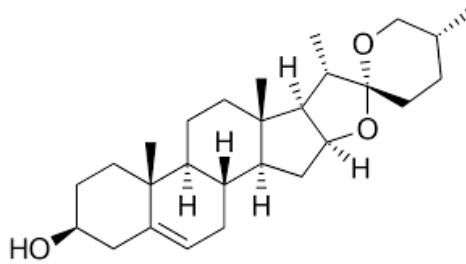
Hidratos de carbono

Ácido glucorónico (retirado de Fonte 5)

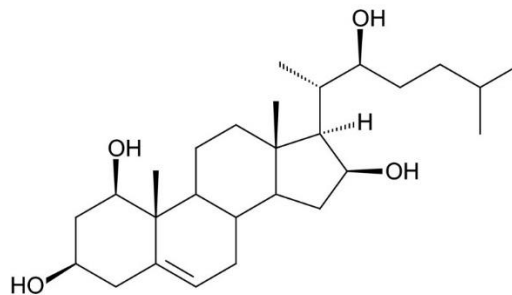


Saponinas

Diosgenina (retirado de Fonte 6):



Aliosterol (retirado de 34):



Fonte ¹: Putnik P, Gabrić D, Roohinejad S, et al. An overview of organosulfur compounds from *Allium* spp.: From processing and preservation to evaluation of their bioavailability, antimicrobial, and anti-inflammatory properties. *Food Chem.* 2019;276:680–691. doi:10.1016/j.foodchem.2018.10.068

Fonte²: Apigenin - Wikipedia. Acedido Agosto 7, 2024. <https://abrir.link/nQpNT>

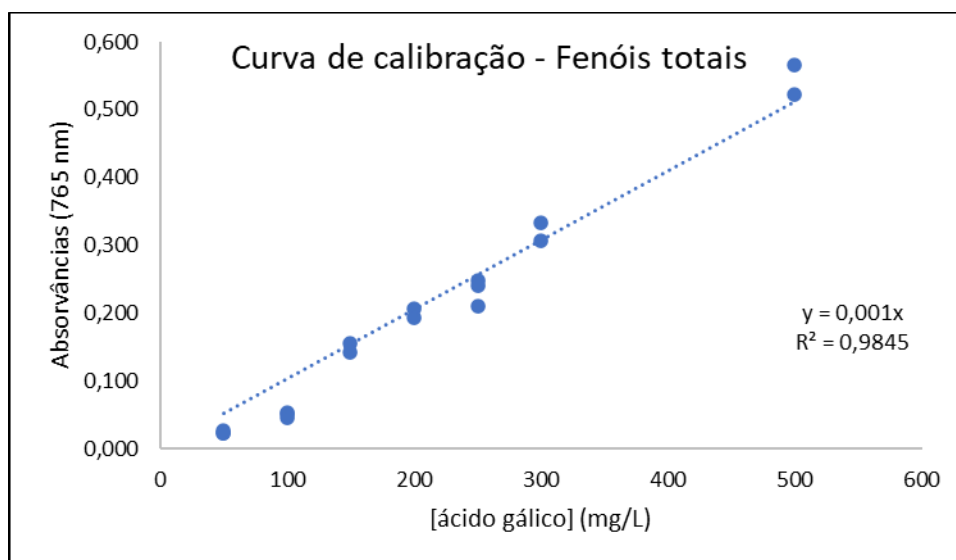
Fonte³: Hesperidin - Wikipedia. Acedido Agosto 7, 2024. <https://abrir.link/Lqrhy>

Fonte ⁴: 2-(Methyldithio)pyridine-N-oxide | C₆H₇NOS₂ | CID 13386157 - PubChem. Acedido Agosto 7, 2024. <https://abrir.link/vMbQi>

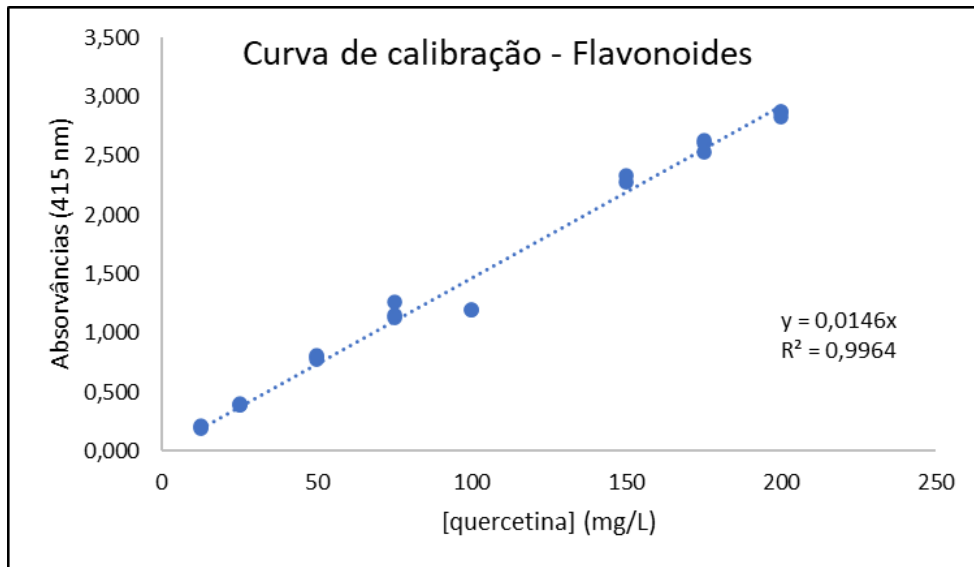
Fonte⁵: Glucuronic acid - Wikipedia. Acedido Agosto 7, 2024. <https://abrir.link/sIaqt>

Fonte⁶: Diosgenin - Wikipedia. Acedido Agosto 7, 2024. <https://abrir.link/FTSPR>

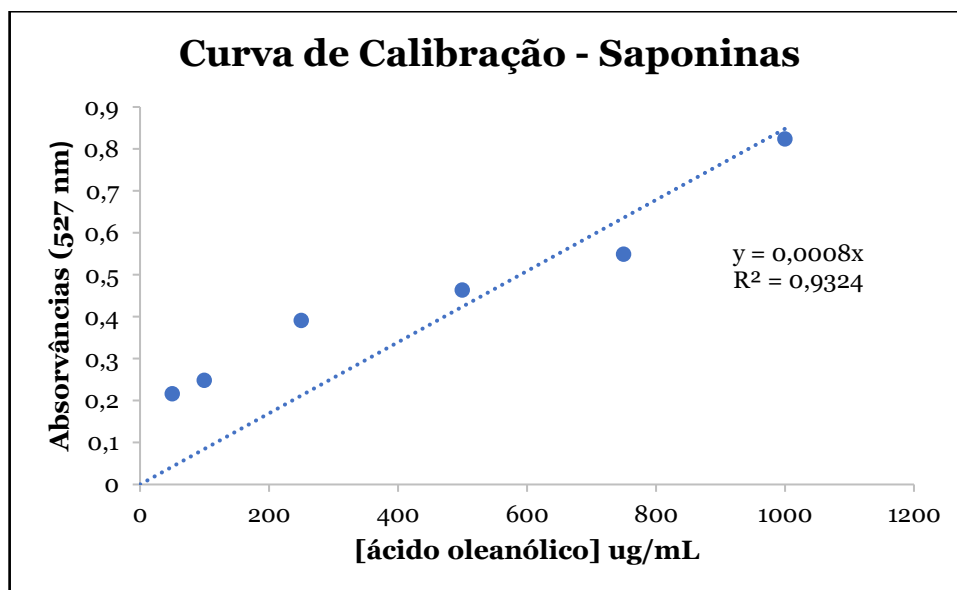
Anexo 1.8 – Curva de calibração referente ao ensaio de determinação total do teor em CF pela técnica do RFC



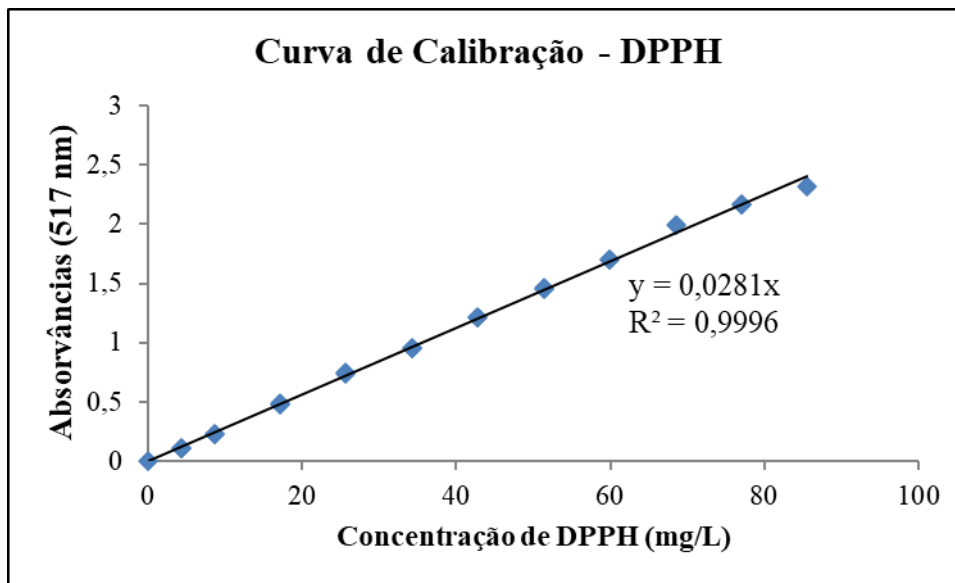
Anexo 1.9 - Curva de calibração referente ao ensaio de determinação total do teor em flavonoides pela técnica de formação de complexos com $ALCL_3$



Anexo 1.10 - Curva de calibração referente ao ensaio de determinação total do teor em saponinas pela técnica das reações redox com H_2SO_4 e ácido acético

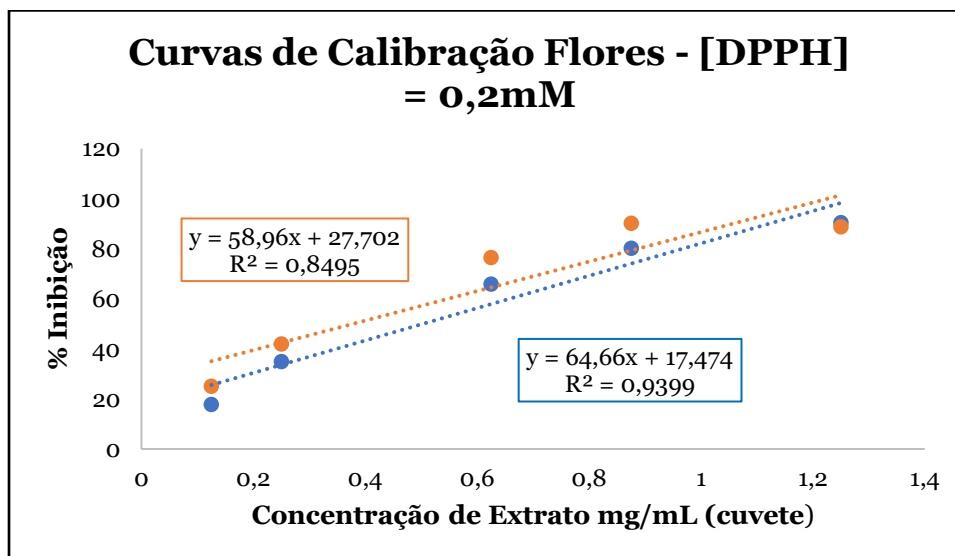


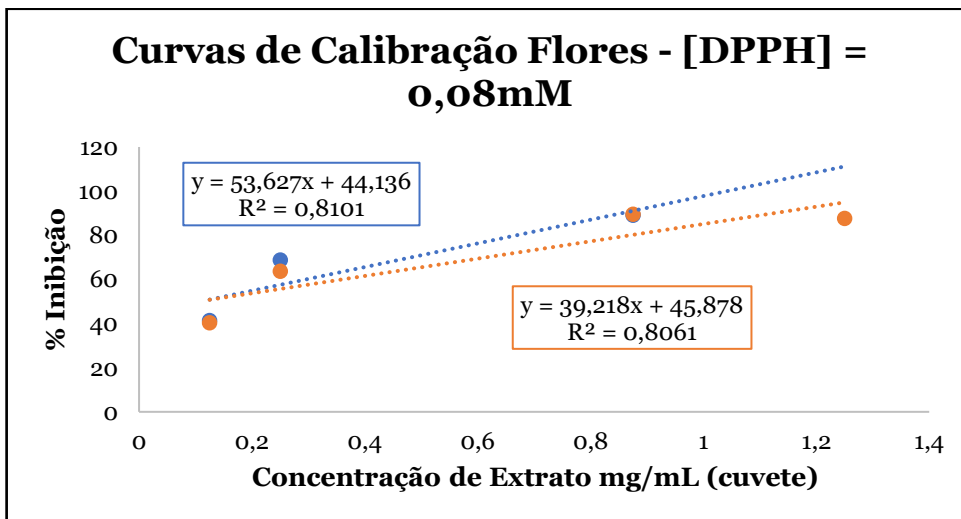
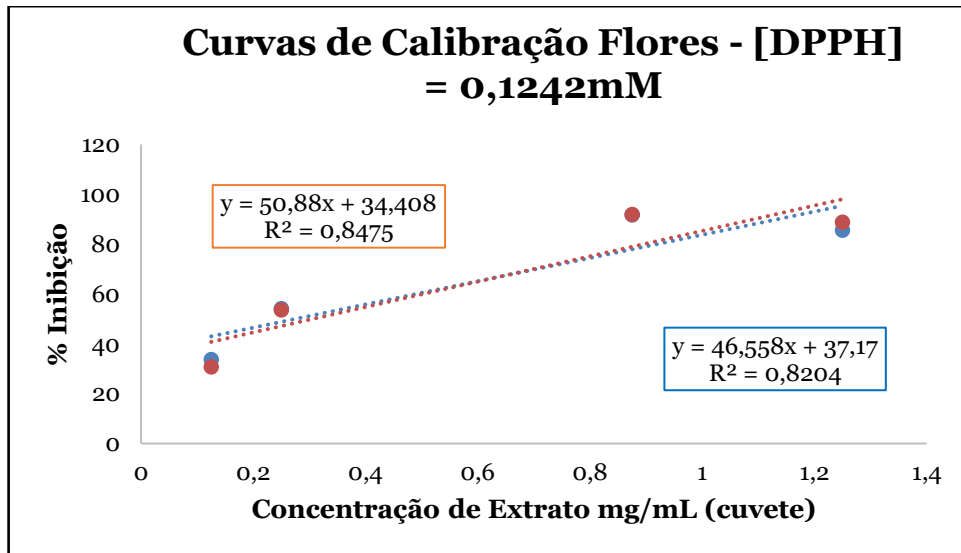
Anexo 1.11 - Curva de calibração referente ao método do DPPH



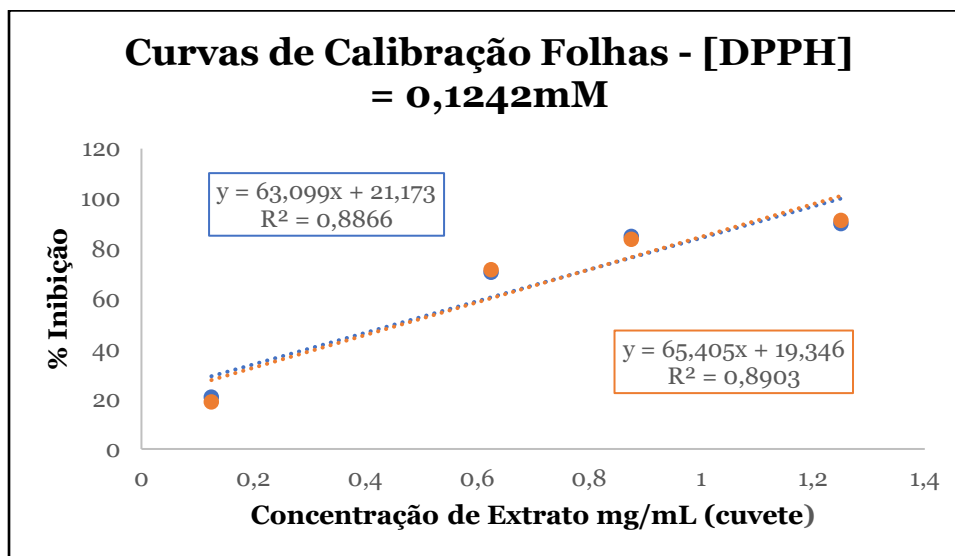
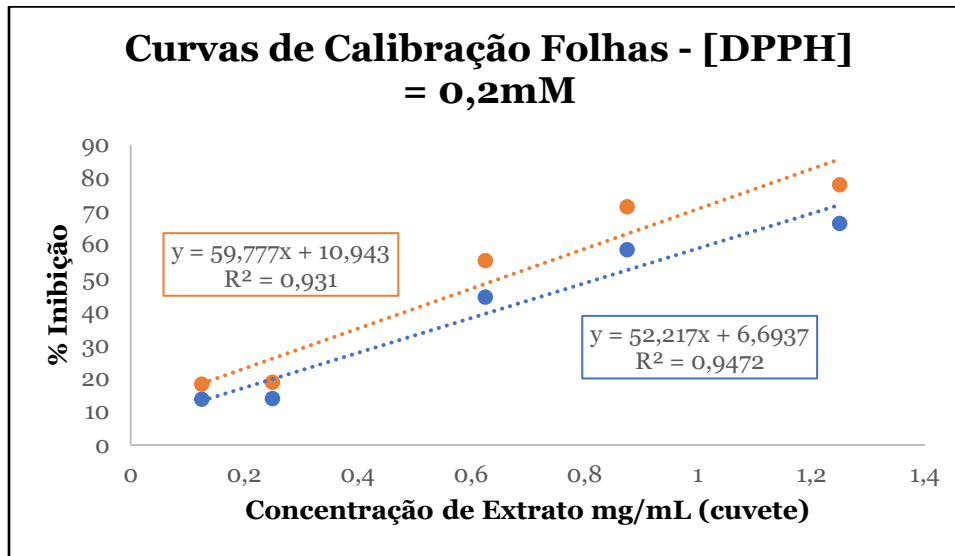
Anexo 1.12 – Elementos para Cálculo do IC₅₀ (método do DPPH)

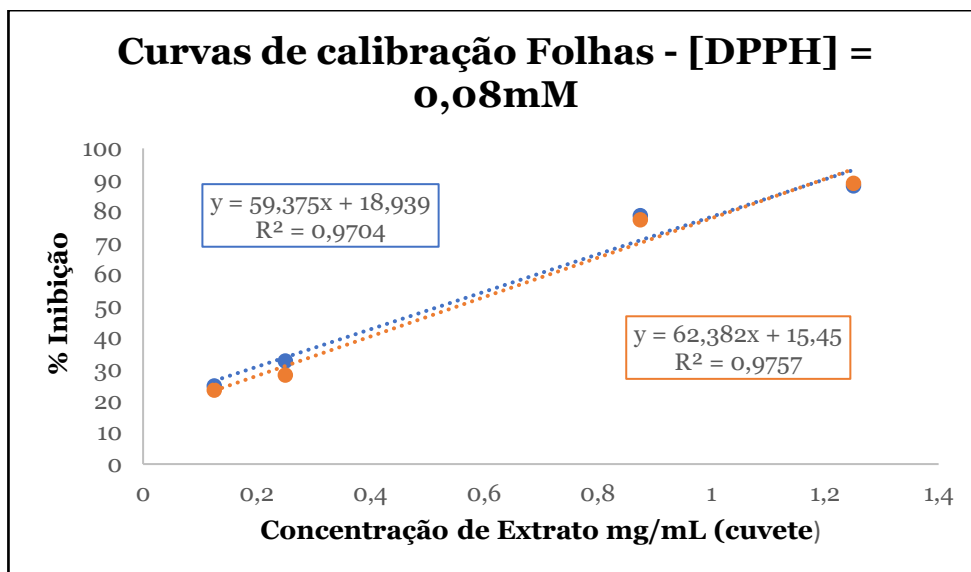
Curvas de calibração na forma linear, referentes ao extrato de flores, relacionando a atividade sequestradora de radicais por cada concentração de solução metanólica de DPPH:



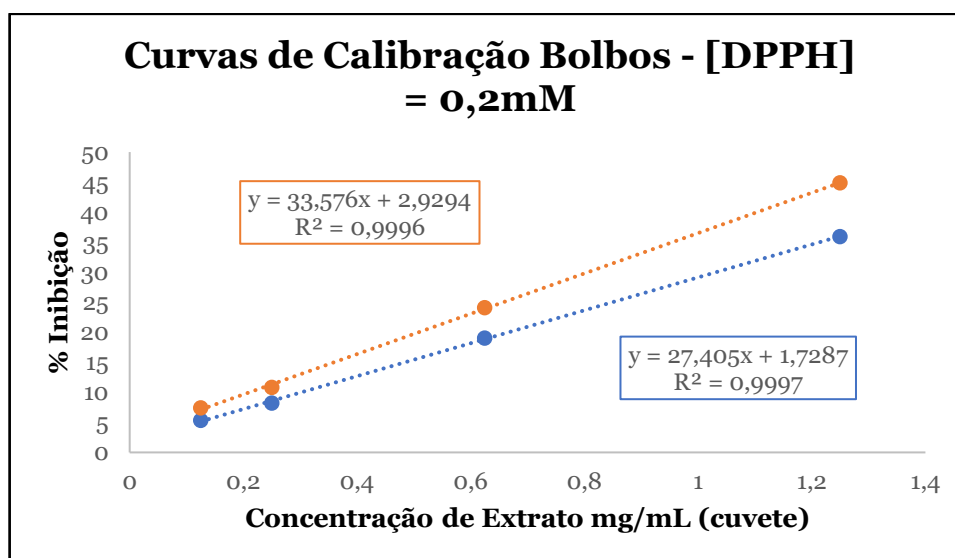


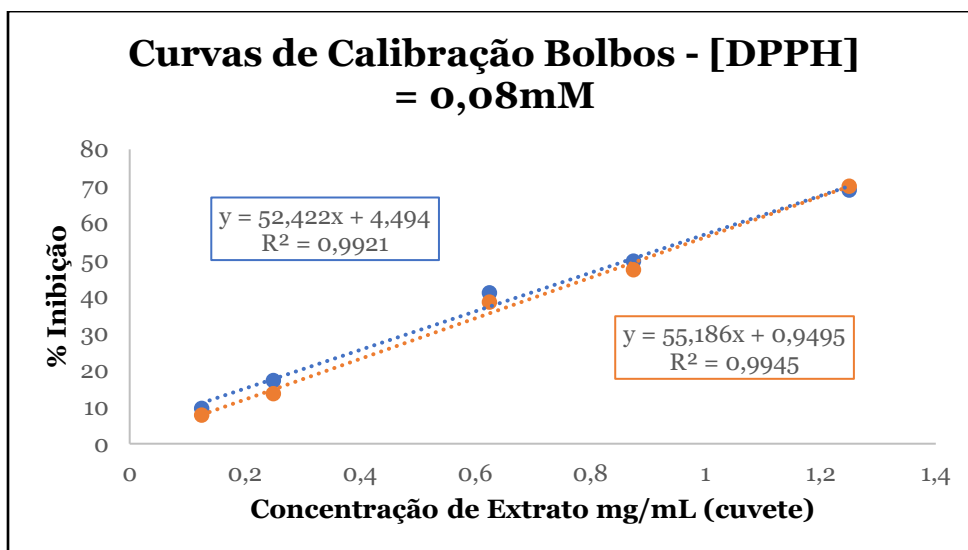
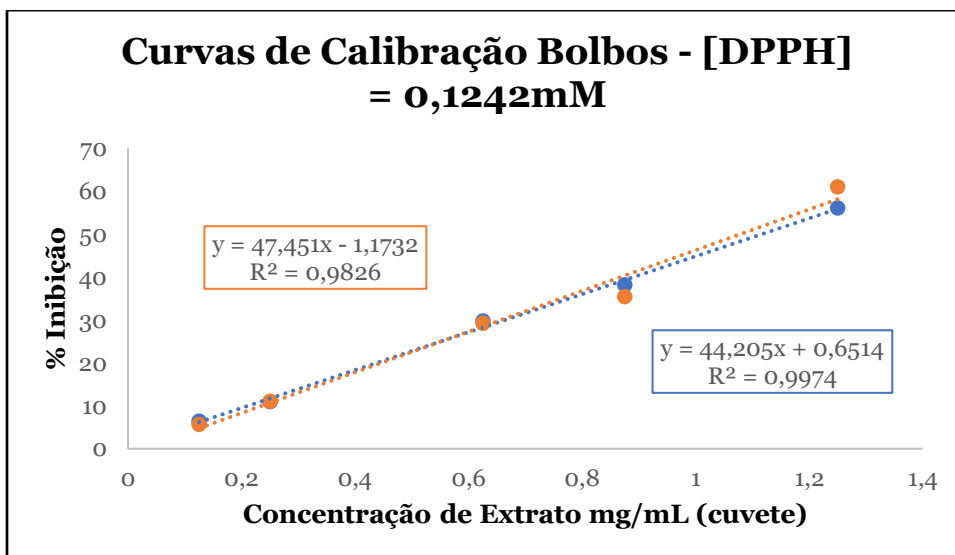
Curvas de calibração na forma linear, referentes ao extrato de folhas, relacionando a atividade sequestradora de radicais por cada concentração de solução metanólica de DPPH:





Curvas de calibração na forma linear, referentes ao extrato de bolbos, relacionando a atividade sequestradora de radicais por cada concentração de solução metanólica de DPPH:





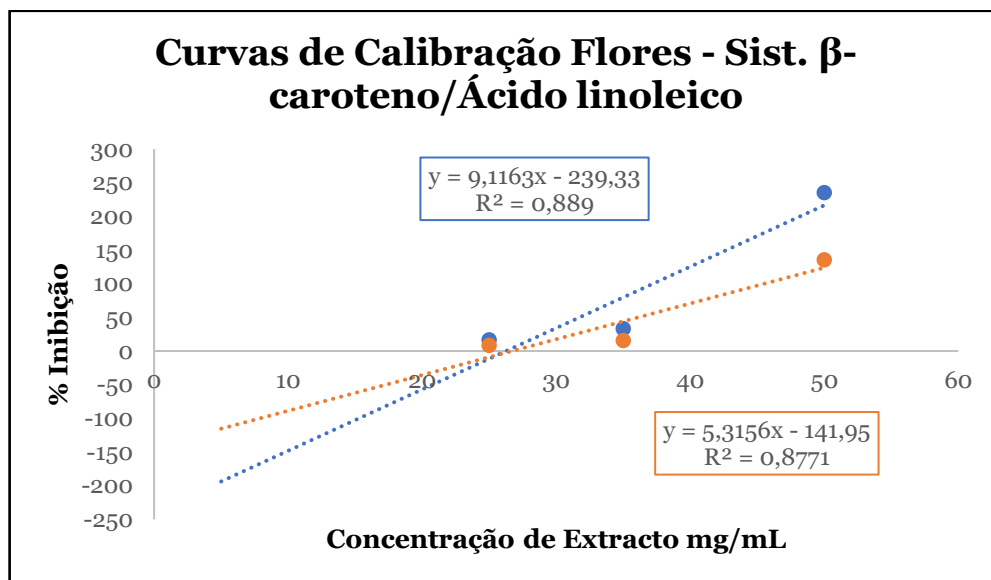
Concentrações de Extrato na Cuvete

Concentração de Extrato Original (mg/mL)	Concentração de Extrato na cuvete (mg/mL) correspondente
50	$ci \times vi = cf \times vf \Leftrightarrow cf = \frac{50 \times 0,1}{4} \Leftrightarrow cf = 1,25$
35	$\frac{35 \times 0,1}{4} = 0,875$
25	$\frac{25 \times 0,1}{4} = 0,625$
10	$\frac{10 \times 0,1}{4} = 0,25$
5	$\frac{5 \times 0,1}{4} = 0,125$

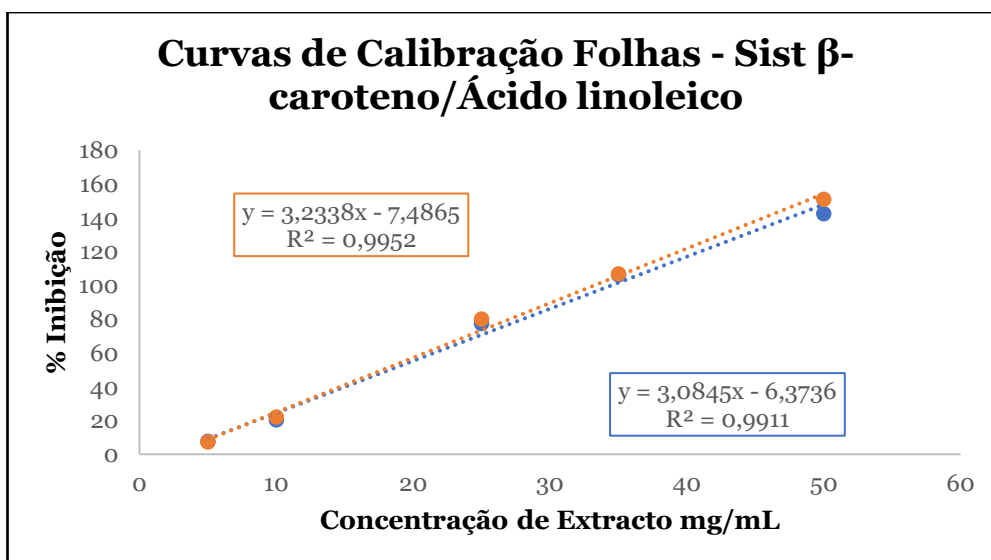
Notas: ci – Concentração inicial; vi – volume inicial; cf – concentração final; vf – volume fina

Anexo 1.13 - Elementos para Cálculo do IC₅₀ (método do sistema β-caroteno/Ácido linoleico)

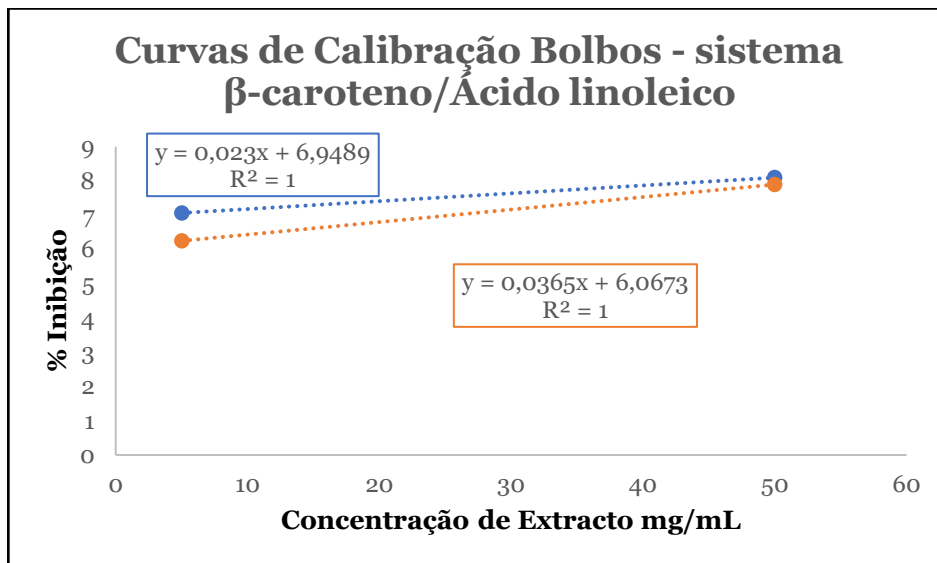
Curvas de calibração na forma linear, referentes ao extrato de flores, relacionando a atividade sequestradora de radicais por cada concentração de extrato:



Curvas de calibração na forma linear, referentes ao extrato de folhas, relacionando a atividade sequestradora de radicais por cada concentração de extrato:



Curvas de calibração na forma linear, referentes ao extrato de bolbos, relacionando a atividade sequestradora de radicais por cada concentração de extrato:



Anexos do Capítulo 2

Anexo 2.1 – Modelo autocopiativo do Anexo VII para aquisição de MEP e benzodiazepinas aos fornecedores, de acordo com a Portaria n.º 981/98 de 8 de junho

ANEXO VII

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

Nota de encomenda N.º _____/_____
 N.º _____/_____
 Nota de encomenda N.º _____/_____

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

Requisita-se a _____

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

Anexo 2.2 - Exemplo de CAUL de uma receção de Imunoglobulina humana normal que foi possível acompanhar.



Certificado de Autorização de Utilização de Lote

Certificado N.º: CAUL- 13023

173) 17/03/23

Nº do Lote	P100526897
Nome do medicamento	Privigen
Dosagem – Quantidade	100 mg/ml
Substância(s) ativa(s)	Imunoglobulina humana normal
Número de unidades do lote	11130
Embalagem	Frasco para injetáveis
Número de Registo	5109004
Identificação e endereço do Titular AIM ou seu representante legal	CSL Behring GmbH Emil-von-Behring Strasse, 76 Marburg D-35041 Marburg DE
Prazo de validade do lote	31-12-2025
Data do certificado Europeu de Libertação do lote	23-02-2023
Data de receção da totalidade da documentação no INFARMED, I.P.	02-03-2023

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

Por subdelegação de competência nos termos do Despacho 12140/2018 de 17 de dezembro de 2018, publicado em Diário da República n.º 242, 2ª série de 17 de dezembro de 2018 e tendo em consideração o resultado da avaliação supra,

APROVA-SE PARA UTILIZAÇÃO TERAPÉUTICA

o lote do medicamento acima identificado.

Data de aprovação: 03-03-2023



Anexo 2.3 - Certificado de análise verificado aquando da receção presenciada (a mesma receção alvo do Anexo 2.2)

DocuSign Envelope ID: 0110DA44-BA93-4DED-BR2B-EF-C5F-A9F-4203

CSL Behring

CSL Behring AG
QA Release
Wankdorfstrasse 10
CH-3014 Bern
Switzerland
www.cslobehring.com

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Name of Medicinal Product:	Human normal immunoglobulin, 10% Liquid
Tradename:	Privigen
Lot Number:	P100526697
Manufacturer:	CSL Behring AG, CH-3014 Bern, Switzerland
Manufacturing Authorization Number:	GMP Cert. No. GMP-CH-1002794

Date of Protocol:	20-Feb-2023
Filling Lot Number:	P100522586
Packing Lot Number:	P100526697
Dosage Form:	solution for infusion
Strength:	10%

Date of Manufacturing:	18-Jan-2023
Expiry Date:	31-Dec-2025
Final Vial Size:	100 ml
Number of Vials for Release:	3,998 PC

Importing Country:	Marketing Authorization No.:
Portugal	EU/1/08/446/002

Storage Conditions:	see labeling
---------------------	--------------

Each unit of plasma used to manufacture this batch of product has been reported to be screened for the absence of HBsAg (EIA), anti-HIV 1/2 (EIA), anti-HCV (EIA) and HCV-RNA (NAT). The plasma pools have been screened by EIA for HBsAg and anti-HIV 1/2 and found to be negative. They have also been tested and found non-reactive for HCV-RNA by NAT.

Certification Statement

I hereby certify that the information on this certificate is authentic and accurate. This batch of product has been fabricated/manufactured, including packaging and quality control at the above mentioned site(s) in full compliance with the GMP requirements of the local regulatory authority and with all aspects, including the specifications, in the marketing authorization of the importing country. The batch processing, packaging and analysis records were reviewed and found to be in compliance with GMP.

20-Feb-2023

Date of Signature

CSL Behring is a company of CSL Limited

1 of 2

CSL Behring

CSL Behring AG
QA Release
Wankdorfstrasse 10
CH-3014 Bern
Switzerland
www.cslbehring.com

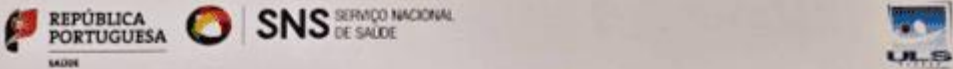
Name of Medicinal Product:
Tradename:
Lot Number:
Manufacturer:
Manufacturing Authorization
Number:

Human normal immunoglobulin, 10% Liquid
Privigen
P100526697
CSL Behring AG, CH-3014 Bern, Switzerland
GMP Cert. No. GMP-CH-1002794

CERTIFICATE OF ANALYSIS

Tests (method)	Requirements	Units	Results
Physico-chemical Characteristics			
Appearance (Visual)	Clear or slightly opalescent and colourless or pale yellow solution		Pass
Absorbance (Photometry)	≤ 0.24		0.06
Protein	90.0 - 110.0	g/l	101.0
Proline (HPLC)	210 - 290	mmol/l	244
Purity IgG (Electrophoresis Ph. Eur.)	≥ 98.0	%	99.6
Albumin (Electrophoresis Ph. Eur.)	≤ 3.0	%	0.2
Dimers (HPLC)	≤ 12.0	%	5.2
Polymers, Aggregates (HPLC)	≤ 2.0	%	< 0.1
Monomers + Dimers (HPLC)	≥ 90.0	%	99.8
pH (1% Protein in NaCl 0.9%)	4.60 - 5.00		4.81
Osmolality (Osmometry)	240 - 440	mOsmol/kg	308
Biological Characteristics			
Identity (Immunoelectrophoresis)	IgG		Pass
Bacterial Endotoxin (LAL)	≤ 0.69	IU/ml	< 0.20
ACA (HS)	≤ 30	%	8
PKA (3% solution) Ph. Eur.	≤ 10	IU/ml	< 3
Sterility (Membrane Filtration; Ph.Eur.)	No microbial growth detectable		Pass
Immunological Characteristics			
Anti-HBs (EIA)	≥ 0.2	IU/ml	5.2
Anti-Polio Type 1 (For Information only)		IU/ml	28
Diphtheria Antitoxin (NT, cell culture)	≥ 1.3	IU/ml	9.1
Anti-Streptolysin O (Nephelometric)	≥ 500	IU/ml	1480
Anti-Parvo B19 (EIA)	≥ 100	IU/ml	203
Anti-A Hemagglutinins (Ph. Eur.)	Pass Ph. Eur. test		Pass
Anti-A Hemagglutinins titer step, 1:8	≤ 32		16
Anti-B Hemagglutinins (Ph. Eur.)	Pass Ph. Eur. test		Pass
Anti-B Hemagglutinins titer step, 1:8	≤ 32		4
Anti-D (Hemagglutination Ph. Eur.)	Pass Ph. Eur. test		Pass
IgA (Nephelometric)	≤ 25.0	mg/l	8.4

Anexo 2.4 – Sinalética interna dos SFHSM relativa aos LASA e MAM, outras sinaléticas e modelo de etiqueta.




Legenda das Etiquetas dos Medicamentos dos Sotck's dos Serviços Farmacêuticos e dos Serviços Clínicos


De modo a uniformizar as etiquetas dos stocks de apoio do Serviços Farmacêuticos e dos Serviços da ULISG, foi desenvolvida uma nova etiqueta que será apresentada neste folheto.

De forma a evitar os erros da troca de medicação não poderá haver mais que dois medicamentos, no máximo, por gaveta, e estes devem estar armazenados por forma farmacêutica, e por ordem alfabética da DCI, sem exceção.

Assim a nova etiqueta será apresentada, como se pode ver no seguinte exemplo:















Sinalética:

 O símbolo da ULISG encontra-se no canto superior esquerdo.

A barra que se encontra no topo da etiqueta apresentará uma cor diferente consoante a forma farmacêutica.


As cores existentes são:

	Comprimidos
	Soluções de Eletrólitos Concentrados
	Eretmas
	Ampolas Endovenosas
	Celêrios
	Aerossóis
	Ampolas Intra-Muscular
	Soluções/Suspensões Orais
	Sistemas Transdérmicos
	Benzodiazepinas
	Psicotépicos
	Crema/Pomada

A sinalização dos medicamentos LASA, localiza-se do lado esquerdo da etiqueta, tendo em conta as diretrizes da norma n.º 20/2014 da DGS.

A sinalização de Medicamentos de Alerta Máximo (MAM), localiza-se do lado direito da etiqueta, tendo em conta as diretrizes da norma n.º 14/2015 da DGS.

A Dosagem dos medicamentos podem apresentar até 5 níveis que são:



Dosagem mais alta

Dosagem intermédia

Dosagem mais baixa

Anexo 2.5 - modelo autocopiativo n.º 184, exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda respeitante à requisição, distribuição e administração de hemoderivados que obedece aos pressupostos do Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 30 de outubro

Número de série _____ VIA FARMÁCIA

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar pelos Serviços Farmacéuticos)

HOSPITAL _____
 SERVIÇO _____

QUADRO A

Médico _____
(Nome legível)

N.º Mec. ou Vinheta _____

Assinatura _____

Data ____/____/____

Identificação do doente
 (nome, n.º de identificação obt. n.º do processo
 e n.º de classe do SNS)

Após alguns subcutâneos, intraveno ou outros. Divulgar todos subcutâneos, com
 identificação do doente, quantas as unidades requeridas

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

QUADRO B

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacéutica, via de administração)

Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____

Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ *(a preencher pelos Serviços Farmacéuticos)*

Hemoderivados	Quantidade	Lot	N.º Origem/Fornecedor	N.º Car. INRMED

Enviado ____/____/____ Farmacéutico _____ N.º Mec. _____

Recibido ____/____/____ Serviço requisitante (Assinatura) _____ N.º Mec. _____

I. Instruções relativas à documentação:

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

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

VIA FARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacéuticos. Exceionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado/matulado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hematologia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacéuticos com as seguintes condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante;

b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do produto serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacéuticos. No Quadro D será lançada a devolução datada e assinada (n.º mecanográfico).

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

Modelo n.º 184 (Edição de 2001) I.N.C.M.

Número de série

VIA SERVIÇO



MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO

(Anexar ao processo clínico do doente)

HOSPITAL _____
SERVIÇO _____

Médico (Nome legível) N.º Mec. ou Vinheta Assinatura Data ____/____/____	Identificação do doente (nome, n.º de identificação civil, n.º de processo, n.º de utente do SAS) Após etiqueta autoadesiva, colar ao doente. Enviar termos autoadesivos, com identificação do doente, quando as unidades requisitantes.	QUADRO A
--	--	-----------------

REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (a preencher pelo médico)	QUADRO B
Hemoderivado (Nome, forma farmacéutica, via de administração) Dose/Frequência Diagnóstico/Justificação Clínica Duração do tratamento	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____/____ (a preencher pelas Serviços Farmacéuticos)	QUADRO C																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Hemoderivado</th> <th>Quantidade</th> <th>Lotas</th> <th>Subst. origin. Fabricado</th> <th>N.º Cert. NFM/MD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Hemoderivado	Quantidade	Lotas	Subst. origin. Fabricado	N.º Cert. NFM/MD																
Hemoderivado	Quantidade	Lotas	Subst. origin. Fabricado	N.º Cert. NFM/MD																	
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____																					

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

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (a preencher pelo enfermeiro responsável pela administração)	QUADRO D																																																							
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Data</th> <th>Hemoderivado</th> <th>Quantidade</th> <th>Lotas, origin.</th> <th>Assinatura/N.º Mec.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </tbody> </table>	Data	Hemoderivado	Quantidade	Lotas, origin.	Assinatura/N.º Mec.																																																			
Data	Hemoderivado	Quantidade	Lotas, origin.	Assinatura/N.º Mec.																																																				

(*) É responsável pela verificação de conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento.
Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e abandonados as condições de conservação os rotulos serão distribuídos aos Serviços Farmacéuticos, no quadro C será feita a descrição, origem e lotação n.º mecanográfico.

Decreto n.º 101/2005 (2.ª série) dos Serviços de Saúde Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 291, de 20 de outubro de 2005.

Anexo 2.6 – Exemplar de ficha interna dos SFHSM para registo dos medicamentos reembalados e outros detalhes da reembalagem

SERVIÇOS FARMACÉUTICOS
Registo de Reembalagem

PEDIDO DE REEMBALAGEM: DU DATA: 30/03/2023

MEDICAMENTO ORIGINAL	
DCI	1 Paracetolol
DOSAGEM	18 mg
LOTE	200446 ✓
PRAZO VALIDADE	03-2024 ✓
QUANTIDADE	60
MARCA OU LABORATORIO	spiriva® - Boehringer Ingelheim

MEDICAMENTO REEMBALADO	
DOSAGEM	18 mg
LOTE	B300323
PRAZO VALIDADE	30-09-2023
QUANTIDADE	60
FRACIONADO POR	
REEMBALADO POR	[Redacted]
RÓTULO	
LOTE LIBERTADO POR	[Redacted] 30/03/23

Nº Etiquetas Impressas: _____ Nº Etiquetas Inutilizadas: _____

São sempre inutilizadas 8 etiquetas no início do processo de reembalagem.

SF Imp.000.00 Página 1 de 1

Anexo 2.7 – Ficha interna dos SFHSM para registo e libertação dos lotes das diversas operações de reetiquetagem.

SERVIÇOS FARMACÉUTICOS
Registo Reetiquetagem

DATA	MEDICAMENTO	QUANTIDADE	ETIQUETA ELABORADA POR	ETIQUETA	Nº ETIQUETAS IMPRESSAS	Nº ETIQUETAS INUTILIZADAS	RETIQUETADO POR (DATA)	LOTE LIBERTADO POR (DATA)
29/03	Metilcogpavine 0,1mg	120	[Redacted]	[Redacted]	123	—	[Redacted]	[Redacted]
29/03	Tri.P. Hexifenidol 2mg	120	[Redacted]	[Redacted]	123	—	[Redacted]	[Redacted]
29/03	Metilvitaminas + Ribofl.	720	[Redacted]	[Redacted]	729	—	[Redacted]	[Redacted]
29/03	Loperamide 2mg	1200	[Redacted]	[Redacted]	1263	—	[Redacted]	[Redacted]
30/03	Paracetolol 400mg	60	[Redacted]	[Redacted]	62	—	30-05-2023	[Redacted]
31/03	Tri.P. Hexifenidol 2mg	60	[Redacted]	[Redacted]	61	—	[Redacted]	[Redacted]
31/03	Remantadine 10mg	560	[Redacted]	[Redacted]	571	—	[Redacted]	[Redacted]

SF Imp.000.00 Página 1 de 2

Anexos do Capítulo 3

Anexo 3.1 – Aspeto do espaço exterior da FM



Anexo 3.2 – Aspeto do espaço interior da FM



Anexo 3.3 – Exemplo de guia de identificação dos contentores de mercadorias, o código identificativo do contentor neste caso é o “41-86-05”.

cooprofar

2023-05-10 19:48

Rotas Seguintes : 703 703 703 703 703

21528

ROTA: 703 - Mealhada Tondela Manhã

FARM.MOURA-TONDELA

TONDELA (232 822 237)



44279390

Guia Nº 39503728

Ref.^a:

A3

^{Nº Caixa}
41-86-05

1 / 1

AA



39503728001

25128572

Nº Documento

Caixas
418605

Anexo 3.4 – Preenchimento da Ficha de Preparação do Manipulado “Pomada de ácido salicílico a 10% com clobetasol”



Ficha de Preparação

Medicamento: Pomada de Ácido Salicílico a 10% com Clobetasol

Teor em substância(s) activas: 100 g (ml ou unidades) contém 10 g (ml) de ácido salicílico e 15 mg do propionato de clobetasol

Forma farmacêutica: Pomada Data de preparação: 24/03/2023

Número do lote: 0124323 Quantidade a preparar: 100g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
ácido salicílico	SIAD5864	Líquido	FPP IX	10g	10g	10,00g	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023
vaselina branca	RM14250	Líquido	FPP IX	57,74g	57,74g	57,76g	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023
vaselina líquida	RM14250	Líquido	FPP IX	2,26g	2,26g	2,26g	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023
Dermatoato 0,5 mg/g pomada	SD5Z	plástico Vedilone	-	400100g	30g	29,43g	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023	<i>Iva Kale</i> 24/03/2023

Preparação

Rubrica do Operador

1. Limpar e desinfetar a pedra de formador c/etanol 70%	<i>Iva Kale</i>
2. Pesar todas as matérias primas	<i>Iva Kale</i>
3. Incorporar, aos poucos, por espátulas, o ácido salicílico na vaselina líquida	<i>Iva Kale</i>
4. Incorporar, por espátulas, a mistura preparada em 3, em pequenos quantidades de vaselina branca	<i>Iva Kale</i>
5. Espátular até à obtenção de uma mistura com aspeto homogêneo	<i>Iva Kale</i>
6. Incorporar, aos poucos, por espátulas, a mistura obtida em 5, em pequenos quantidades de Dermatoato	<i>Iva Kale</i>

Rubrica do Director Técnico <i>Iva Kale</i>	Data 27/3/2023
--	-------------------

7. Espatular até à obtenção de uma pasta homogénea	Iva Kel
8. acondicionar e rotular (após <u>verificação</u>)	Iva Kel
9. Levar todo o material utilizado e recolhê-lo	Iva Kel
10.	
11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

Aparelhagem usada: balança de precisão

Embalagem

Tipo de embalagem: Borão plástico

Capacidade do recipiente: 120 ml

Material de embalagem	Nº do lote	Origem
<u>plástico</u>	<u>2302122</u>	<u>FL Medical</u>

Operador: Iva Kel

Rubrica do Director Técnico <i>[Assinatura]</i>	Data <u>27/3/23</u>
--	------------------------

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: *conservar à temperatura ambiente em recipiente opaco, bem fechado*

Operador: *Ivan Kaleb*

Prazo de utilização: *01/07/2023*


prazo de validade do medicamento: 04/2024

Operador: *Ivan Kaleb*

Rotulagem

1. Proceder à elaboração do rótulo de acordo com o modelo descrito em seguida.
2. Anexar a esta ficha de preparação uma cópia, rubricada e datada, do rótulo da embalagem dispensada.

Modelo de rótulo



FARMÁCIA MOURA
Farmácia Moura
Diretor Técnico: Dr. Jorge Moura
Endereço: Praça do Comércio,
20. 3460-533 - Tondela
Telefone: 232 522 237

Pomada de Ácido Salicílico 10% com Clobetasol
Posologia: **Aplicar 2 vezes ao dia nas lesões até ao fim do frasco**
Prazo de utilização: **01/07/2023**

100g de pomada contém 10g de ácido salicílico e 15mg de propionato de clobetasol

Data da preparação: 24/03/2023
Lote nº: 0124323

Quantidade dispensada: 97.65g

EXTERNO

CONSERVAR À TEMPERATURA AMBIENTE EM LOCAL FRESCO,
MANTENDO O BOLIÃO BEM FECHADO
MANTER FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

Operador: *Ivan Kaleb*

Verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
<i>cor</i>	<i>pomada de cor branca</i>	<i>conforme</i>	<i>Ivan Kaleb</i>


Rubrica do Diretor Técnico <i>[Signature]</i>	Data <i>27/3/2023</i>
--	--------------------------

Ensaio	Especificação	Resultado	Rubrica do Operador
Color	pena de modo	Conforme	Ivan Kala
Aspecto	pena de com orfeto homogêneo	Conforme	Ivan Kala
Conformidade com a definição da monografia "Preparação semi-sólidos para aplicação local" da FPP IX	As penas não constituídas por um recipiente monofásico no qual podem ser dispersas substâncias líquidas.	Conforme	Ivan Kala
Quantidade	quantidade a preparar 100 g ± 5% ↳ [45,105]	Conforme (97,65g)	Ivan Kala

Aprovado Rejeitado

Supervisor _____

Nome e morada do doente




Nome do prescritor



Anotações

m boião vazio = 20,25 g
m boião cheio = 117,90 g

Rubrica do Director Técnico 	Data 27/3/023
--	------------------

Anexo 3.5 - Dispositivo pill-box da Venalink®



Anexo 3.6 – Elaboração de uma proposta de Guia de Abordagem ao Utente Dislipidémico/Utente de risco cardiovascular significativo

Proposta de Guia de Abordagem ao Utente Dislipidémico – Determinação do Risco Cardiovascular Global/Estadiamento Dislipidémico

1 - Breve Enquadramento Teórico e Algumas Considerações

O risco cardiovascular global é definido como a probabilidade de ocorrer desenvolvimento de uma doença cardiovascular ou um evento cardiovascular num período temporal, normalmente estipulado para 10 anos ¹. Uma das formas mais reconhecidas de determinação do risco cardiovascular global é pelo SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Este é um método mais preciso e possui diferentes instrumentos (algoritmos), consoante a população em causa. Porém, como se irá constatar no corpo deste plano de atuação, serão utilizados outros métodos mais adaptados a certas patologias. A utilização do risco SCORE e outros instrumentos

análogos no estadiamento dislipidémico em contexto de farmácia comunitária (FC) é de importância acrescida, pois permite informar o utente com mais rigor acerca da existência ou ausência de controlo no que toca aos valores do seu perfil lipídico. Torna-se assim, inclusivamente, mais fácil para o farmacêutico saber quando deve ou não referenciar o utente ao médico, mas também perceber se a terapêutica hipolipemiante está adequada. Para além disto, estas determinações permitem ao utente um maior acompanhamento intercalar da sua evolução dislipidémica, enquanto não faz novas análises bioquímicas. Obviamente que a determinação do risco cardiovascular leva a uma série de avaliações que não apenas o perfil lipídico, pelo que a lógica deste procedimento se insere mais adequadamente numa perspetiva de consulta farmacêutica.

O instrumento **SCORE2** é aplicável a indivíduos que cumulativamente possuam as seguintes características ²:

- Idade **inferior a 70 anos**
- **Não portador de perturbações genéticas relacionadas à pressão arterial (PA) ou dislipidemia**
- **Não portador de Doença Cardiovascular Aterosclerótica** (Não aplicável, portanto, à generalidade dos doentes hipocoagulados)
- **Não portador de Diabetes Melitus (DM)**

Por outro lado, o instrumento **SCORE2-OP** é aplicável indivíduos com as mesmas características do SCORE2, alterando-se apenas a idade ²:

- Idade **superior ou igual a 70 anos**

Para a determinação do risco SCORE é necessário ter, assim, em conta ²:

- **Sexo;**
- **Idade;**
- **Hábitos tabágicos;**
- **Pressão arterial sistólica;**
- **Colesterol total (C-Total);**
- **Colesterol-HDL (C-HDL) e Colesterol LDL (C-LDL);**
- **Risco Médio do País (Em Portugal considera-se risco moderado);**

Existem ainda outros modificadores de risco, isto é, fatores capazes de alterar a determinação do risco, porém as *guidelines* não são muito objetivas numa perspetiva mais quantitativa de qual o real impacto provocado no risco absoluto, por parte da generalidade destes fatores ². A presença destes riscos pode ser decisiva e precipitar determinadas decisões clínicas em termos de objetivos terapêuticos, particularmente, quando os valores encontrados se encontram no limiar da classificação aceitável para um dado patamar de risco ². Seguidamente elencam-se os principais fatores ²:

A etnia é um fator onde o risco relativo de cada subgrupo deve ser multiplicado pelo risco absoluto:

- Nos africanos de pele negra e nos chineses o risco deve ser multiplicado por 0,7;
- Nos negros caribenhos o risco deve ser multiplicado por 0,85;
- Os indianos e bangladeshianos devem ver o seu risco multiplicado por 1,3;
- O risco dos paquistaneses deve ser multiplicado por 1,7;
- Noutros países asiáticos o risco deve ser multiplicado por 1,1;

Em relação à antropometria:

- O índice de massa corporal (IMC), o perímetro abdominal e a razão cintura-anca parecem não beneficiar a previsão de risco de DCV, pese embora que os doentes com composições corporais desfavoráveis devam ser indicados para avaliação do risco;

Fatores psicológicos:

- Os sintomas de stress e os fatores psicológicos de stress modificam o risco de DCV, pelo que deve ser considerada a avaliação dos mesmos. A depressão, isolamento/solidão, exaustão vital e ansiedade são os que mais poderão agravar o risco;

Achados Imagiológicos de interesse:

- A presença de placas de cálcicas nas artérias coronárias é um fator importante. A sua extensão deve ser comparada com o que seria esperado para um paciente do mesmo sexo e idade. Quando são encontradas placas em níveis superiores ao esperado surge um aumento do risco, enquanto que, se as mesmas estiverem ausentes ou se forem inferiores ao esperado constituem um risco inferior. A presença de placa pode ser visualizada em exames como ecodoppler carotídeo ou angiografia por tomografia computadorizada com contraste.

História Familiar:

- Doentes que apresentem história familiar de doença cardiovascular prematura (doença apareceu em idade jovem) são fortemente recomendados para avaliação do risco global;
- É um fator que melhora o estudo do risco cardiovascular;

Fragilidade:

- Não tem grande relevância em termos de alteração do risco absoluto. A fragilidade compreende doentes com comorbilidades e/ou regime de polifarmácia, estando mais suscetíveis a RAM.

Exposição Ambiental:

- A poluição do solo e da água assumem-se enquanto modificadores do risco. O aumento da exposição a elementos como o chumbo, arsénio e cádmio está associado a uma maior incidência de hipertensão, doença coronária, acidente vascular cerebral (AVC) e mortalidade por doenças cardiovasculares;

O SCORE2 e SCORE2-OP possuem 3 níveis de risco cardiovascular associados, que variam conforme a idade e que seguem a seguinte classificação ²:

Tabela 1: Classes de risco

	<50 anos	50-69 anos	≥70 anos
Risco baixo a moderado	<2.5%	<5%	<7.5%
Risco Elevado	a partir de 2.5% e inferior a 7,5%	a partir de 5% e inferior a 10%	a partir de 7.5% e inferior a 15%
Risco Muito Elevado	≥7.5%	≥10%	≥15%

Com exceção do risco baixo, que normalmente não exige tratamento ou gestão dos fatores de risco, os restantes níveis assim o exigem ².

Note-se também, que a estimativa do risco SCORE a 10 anos apenas se faz para as pessoas aparentemente saudáveis ². Os doentes com doença cardiovascular aterosclerótica estabelecida (DCVAE), DM ou doentes portadores de fatores de riscos específicos como insuficiência renal crónica (IRC), hipercolesterolemia familiar (HF) seguem outras classificações ²:

- **Nos doentes com IRC o risco é estipulado de acordo com o seguinte ²:**
 - ❖ Taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30-44 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina inferior a 30 mg/g: **“Risco elevado”**
 - ❖ TFG entre 45-59 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina a partir de 30 até 300 mg/g: **“Risco elevado”**
 - ❖ TFG superior ou igual a 60 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina maior que 300 mg/g: **“Risco elevado”**

- ❖ TFG entre 30-44 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina superior a 30 mg/g: “**Risco muito elevado**”
- ❖ TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m²: “**Risco muito elevado**”

- **Nos doentes com DCVAE: Classificam-se com “Risco Muito Elevado”**

Entendam-se doentes com DCVAE, os que apresentem história de acidente isquémico transitório (AIT), AVC, aneurisma aórtico, doença arterial periférica, enfarte agudo do miocárdio, outros síndromes coronários agudos, revascularização coronária, ou provas imagiológicas de existência de placa.

- **Nos doentes com história de HF: Classificam-se com “Risco elevado”**

- **Doentes com DM:**

- ❖ Doentes com doença controlada, sem DCVAE e sem lesões dos órgãos alvo: Classificam-se com “Risco moderado”

Entendam-se como lesões dos órgãos alvo:

- retinopatia
- nefropatia
- neuropatia
- (LESÃO SEVERA) TFG entre 46-59 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina a partir de 30 até 300 mg/g (microalbuminúria)
- (LESÃO SEVERA) Proteinúria (razão de albumina/creatinina superior a 300 mg/g)
- ❖ Doentes sem DCVAE e sem lesões dos órgãos alvo severas: classificam-se com “Risco elevado”
- ❖ Doentes com DCVAE e/ou com lesões dos órgãos alvo severas: classificam-se com “Risco muito elevado”

Para terminar esta introdução teórica definir apenas os intervalos, a partir dos quais se considera hipertensão para pessoas com mais de 18 anos e não grávidas, de acordo a Norma nº 020/2011 atualizada a 19/03/2013³. Cite-se, então, o seguinte ponto³:

“O **diagnóstico** de hipertensão arterial (HTA) **define-se, em avaliação de consultório, como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, conforme algoritmo clínico em Anexo I (Nível de evidência A, grau de recomendação I).**”

No caso dos doentes já em tratamento na faixa **dos 18 aos 69 anos**, recomenda-se que **a PAS seja reduzida para valores alvo entre 120 – 130 mmHg** na generalidade dos doentes (há algumas considerações a ter em conta e que serão abordadas, posteriormente, de acordo com as novas guidelines) ³.

No que toca à **PAD**, **recomenda-se que em todos os doentes alvo de tratamento seja inferior a 80 mmHg** ³.

Naturalmente, compreende-se que em contexto de FC seja mais complicado avaliar alguns destes parâmetros, pelo que a operacionalização deste guia terá que ser adaptada ou quando muito, em último caso, constituirá um meio presuntivo de estabelecimento do risco e estadiamento dos utentes.

2 - Operacionalização

Começar desde já por referir que as determinações do perfil lipídico executadas em contexto de FC não se substituem às determinações laboratoriais mais rigorosas. Pelo que embora existam aparelhos na farmácia disponíveis para este efeito, este procedimento é um convite também a que o utente possa solicitar este serviço, mas na presença de análises clínicas. Aliás como foi visto em cima, para uma melhor estratificação do risco são mesmo necessários dados mais rigorosos, pelo que, estas determinações deverão ser alvo de marcação, solicitando ao utente a disponibilização das suas análises/exames imagiológicos mais recentes ou consentimento para consulta das mesmas através do portal de saúde do SNS, na esperança de encontrar os dados necessários. Se possível ainda, seria útil o utente disponibilizar resultados

Para que seja possível determinar o risco SCORE é necessário recorrer aos instrumentos online SCORE2 e SCORE2-OP facilmente encontrados no seguinte link: <https://u-prevent.com/calculators> ou outra alternativa, como se apresenta mais abaixo.

1ª Etapa – Determinação da Pressão Arterial e Parâmetros Antropométricos

- Para uma melhor avaliação do risco, idealmente, e sempre que possível, é necessário efetuar uma medição de PA para recolher o valor de PAS PAD. A medição segue, como já é sabido, as diretrizes da Norma n.º 020/2011, de 28 de setembro, da DGS.

- Determinação do peso corporal e altura para cálculo do IMC pela expressão:

$$\frac{\text{peso corporal}}{\text{altura}^2}$$
(Considera-se obesidade se IMC ≥ 30).

Nota: O cálculo do IMC só é, eventualmente, necessário para utentes com DM (estudo a partir do “DIAL model”) e se se quiser estudar a adequação terapêutica para eventual referência ao médico.

2ª Etapa - Determinação do Perfil Lipídico

Determinar:

- **C-LDL**
- **C-HDL:** As presentes *guidelines* não estipulam objetivos para o C-HDL, havendo alguma indefinição. Na verdade, apenas se sabe que valores baixos de C-HDL representam um maior risco nos utentes com DCVAE. Por seu turno, há evidência também, de que valores muito elevados de C-HDL constituem também um risco cardiovascular acrescido. Para tentar facilitar o processo, o presente procedimento usará os valores estipulados na Norma 019/2011, de 28 de setembro, atualizada a 11 de maio de 2017 **(Nas Mulheres deve ser igual ou superior 45 mg/dL e nos Homens deve ser igual ou superior a 40 mg/dL)** ^{2,4}.
- **Triglicéridos (devem estar abaixo de 150 mg/dL)** – Note-se que há fármacos capazes de aumentar significativamente os triglicéridos, nomeadamente: corticosteróides, bloqueadores-beta, diuréticos, contraceptivos orais contendo estrogénios (ou para efeito de terapêuticas hormonais de substituição), propofol, anti-retrovirais (abacavir+lamivudina+zidovudina, emtricitabina, enfuvirtida), isotretinoína, idebenona, interferão alfa-2b, asparaginase. O tratamento para a hipertrigliceridemia com uma estatina possui maior evidência a partir de valores 200 mg/dL, podendo acrescer a toma de fibratos quando as estatinas se mostram insuficientes ².
- **C-Total**

3ª Etapa - Questionário

Após determinação dos parâmetros do perfil lipídico existe um conjunto de dados que é necessário recolher junto do utente, através de algumas questões e inferências. Estes dados deverão ficar guardados num documento criado para o efeito, por utente, para facilitar e comparar resultados em avaliações posteriores. **A ordem das questões deverá ser a seguinte:**

Tabela 2: Questionário 1 para abordagem ao utente

Questionário 1: Avaliar Fatores de Risco e Fatores Modificadores do Risco	
<u>Nº da Questão</u>	<u>Resposta Sim/Não/Outra</u>
1. Que idade tem?	
2. É fumador?	
3. Já faz medicação para o Colesterol/triglicéridos? (averiguar medicação habitual)	
4. É diabético? Tipo 1 ou 2? (Se responde negativamente, desprezar questão 6 e 7)	
5. Possui diagnosticada insuficiência renal crónica?	
6. Identificar/questionar existência proteinúria, microalbuminúria nas análises clínicas.	<u>Proteinúria:</u> <u>Microalbuminúria:</u>
7. Questionar sobre diagnóstico prévio de complicações microvasculares da DM (retinopatia, neuropatia, nefropatia).	<u>Retinopatia:</u> <u>Neuropatia:</u> <u>Nefropatia:</u>
8. Possui outras doenças cardiovasculares? Doença arterial periférica (entupimento de alguma artéria nas pernas ou braços)? Anginas de peito/doença arterial coronária? Insuficiência Cardíaca? (investigar na medicação habitual fármacos conducentes destas situações)	<u>Doença arterial periférica:</u> <u>Angina de Peito/doença arterial: coronária:</u> <u>Insuficiência cardíaca:</u>
9. Alguma vez teve um AVC/AIT ² /enfarte do miocárdio e/ou aneurisma da aorta e/ou aneurisma cerebral?	<u>AVC:</u> <u>AIT:</u> <u>Enfarte do miocárdio:</u> <u>Aneurisma da aorta:</u> <u>Aneurisma cerebral:</u>
10. Toma algum medicamento para tornar o sangue mais fino ou fluido (verificar ficha SIFARMA do utente e procurar Ácido Acetilsalicílico)	

100mg/150mg, Clopidogrel, Dipyridamol, Ticagrelor, Prasugrel, Ticlopidina Varfarina, Acenocumarol, Apixabano, Edoxabano, Dabigatrano, Rivaroxabano, Sulodexida)?	
11. Alguma vez foi operado ao coração (by-pass ou Stent)?	
12. FM ¹ - Tendo respondido negativamente a 7, 8, 9 e 10, solicitar exames imagiológicos já realizados/questionar se tem conhecimento de ter placa nas artérias.	
13. Possui história de HF? Suspeitar se C-LDL for maior que 190 mg/dL. (Nota: neste contexto é mais complicado apurar a existência de HF, devido até, por vezes à necessidade de análise a mutações genéticas e necessidade de dados de outras pessoas da família, seguindo o “Questionário 2”).	
14. FM ¹ - Possui algum familiar que tenha tido alguma doença cardiovascular de forma prematura (ainda jovem)? Se sim sabe em que idade surgiu mais ou menos? (considera-se se prematuro para idades inferiores a 55 anos nos homens e inferiores a 60 anos nas mulheres)	
15. FM ¹ - Sente-se esgotado, cansado fisicamente/psicologicamente? Se sim há quanto tempo?	
16. FM ¹ - Vive sozinho? Ou por algum motivo vive isolado?	
17. FM ¹ - Sente-se ansioso com muita frequência?	
18. FM ¹ - Possui diagnosticada depressão? (estar atento a eventuais utentes suspeitos)	

19. FM ¹ - Questionar etnia se necessário	
--	--

FM¹: Fator Modificador do Risco

AIT²: Acidente Isquêmico Transitório

Tabela 3: Questionário 2 de abordagem ao utente com HF

Questionário 2: Avaliação parcial de HF através de adaptação dos Critérios de Diagnóstico da <i>Dutch Lipid Clinic Network</i>		
Nº da Questão	Resposta (Sim/Não/Outra)	Pontuação a atribuir se resposta for “sim”
1 – Possui um familiar de primeiro grau (entenda-se homem abaixo dos 55 anos ou mulher abaixo dos 60 anos), que tenha doença coronária ou vascular ou com C-LDL acima do percentil 95%?		1
2 – Possui um familiar de primeiro grau com xantomas tendinosos e/ou halo corneano com idade inferior a 18 anos e C-LDL acima do percentil 95%? (usar imagens exemplificativas se ajudar através do link- https://heartcare.sydney/familial-hypercholesterolemia/)		2
3 – Tendo respondido positivamente à questão 8 do questionário 1 quanto à presença de doença arterial coronária, e sendo um utente homem de idade inferior a 55 anos ou uma mulher com menos de 60 anos, ASSUMIR RESPOSTA SIM!		2
4 - Tendo respondido positivamente à questão 9 do questionário 1 e/ou positivamente à presença de doença arterial periférica na		1

questão 8 do questionário 1, sendo um utente homem de idade inferior a 55 anos ou uma mulher com menos de 60 anos, ASSUMIR RESPOSTA SIM!		
5 – Questionar/observar utente quanto à presença de xantoma tendinoso.		6
6 – Se o utente tiver menos de 45 anos, questionar/observar se tem halo corneano.		4
7 – Não estando em tratamento dislipidémico utente apresenta valores de C-LDL iguais ou superiores a 326 mg/dL		8
8 - Não estando em tratamento dislipidémico utente apresenta valores de C-LDL iguais a 251 mg/dL e até 325 mg/dL		5
9 - Não estando em tratamento dislipidémico utente apresenta valores de C-LDL iguais a 191 mg/dL e até 250 mg/dL		3
10 - Não estando em tratamento dislipidémico utente apresenta valores de C-LDL iguais a 155 mg/dL e até 190 mg/dL		1
		Total:

Tabela 4 - Percentis equivalentes no estudo de *Framingham Offspring* (Adaptado de ⁵⁾)

Percentil %	C-LDL mg/dL
2	70
20	100
50	130
80	160
95	191

Tabela 5 – Interpretação Preliminar das Respostas ao Questionário 1

Interpretação Preliminar de Dados para Utentes com IRC	
<u>Resposta/Achado</u>	<u>Decisão</u>
<ul style="list-style-type: none"> Responde positivamente à questão 5 e negativamente às questões 4, 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12. 	<p>Não se determina SCORE pela via convencional das pessoas “aparentemente saudáveis”. Dependendo dos valores de TFG e razão de albumina/creatinina, considera-se um utente com risco elevado ou muito elevado. Ver abordagem na “4^a Etapa” para</p> <p><u>Notas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Existindo uma resposta positiva à questão 13, se o risco encontrado para IRC for muito elevado os objetivos terapêuticos deverão reger-se pela abordagem “<u>Utentes portadores de Insuficiência Renal Crónica</u>” Existindo uma resposta positiva a todas ou algumas das questões 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 a abordagem deverá ser feita pelos “<u>Utentes portadores de DCVAE</u>”

Interpretação Preliminar de Dados para Utentes com DM	
<u>Resposta/Achado</u>	<u>Decisão</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Utente responde positivamente à questão 4 e negativamente às questões: 5, 6, 7, 8, 9, 10¹⁾, 11, 12 e 13 	<p>Não se determina SCORE pela via convencional das pessoas “aparentemente saudáveis”. Considera-se um utente com risco moderado. Ver abordagem na “4^a Etapa” para “<u>Utentes Diabéticos</u>”.</p> <p><u>Notas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • uma resposta positiva em 5 e/ou 13 exige que a decisão seja feita de acordo a abordagem para utentes com IRC e/ou HF por forma a determinar eventuais níveis de risco superiores
<ul style="list-style-type: none"> • Utente responde positivamente à pergunta 4, e positivamente a algum ponto da questão 7 e negativamente às questões: 6, 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 	<p>Não se determina SCORE pela via convencional das pessoas “aparentemente saudáveis”. Considera-se um utente com risco elevado. Ver abordagem na “4^a Etapa” para “<u>Utentes Diabéticos</u>”.</p> <p><u>Notas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Uma resposta positiva à questão 5 no conjunto de respostas anteriores exige uma avaliação de risco também baseada na abordagem aos utentes com IRC, por forma a esclarecer se o risco se manteria elevado. • Uma resposta positiva à questão 13 no conjunto de respostas não altera a decisão.
<ul style="list-style-type: none"> • Utente responde positivamente à pergunta 4, positivamente a todas ou alguma das questões 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 e ainda positivamente a todos os pontos da questão 7. Responde negativamente a todos os pontos da questão 6. 	<p>Não se determina SCORE pela via convencional das pessoas “aparentemente saudáveis”. Considera-se um utente com risco muito elevado. Ver abordagem na “4 Etapa” para “<u>Utentes Diabéticos</u>”.</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Utente responde positivamente à pergunta 4, positivamente a todas ou alguma das questões 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12. Responde negativamente a todos os pontos das questões 6 e 7. • Utente responde positivamente à pergunta 4, positivamente a todas ou alguma das questões 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 e ainda positivamente a todos os pontos da questão 7 e a todos ou um dos pontos da questão 6. • Utente responde positivamente à pergunta 4, positivamente a todas ou alguma das questões 8, 9, 10¹⁾ 11 e 12 e ainda positivamente a todos os pontos questão 7. Responde negativamente a todos os pontos da questão 6. 	<p>NOTA: A resposta positiva à questão 5 e/ou 13 em algum dos conjuntos possíveis de respostas anteriores não altera a decisão.</p>
--	--

Interpretação Preliminar de Dados para Utentes apenas com DCVAE

<u>Resposta/Achado</u>	<u>Decisão</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Utente responde negativamente à pergunta 4 e positivamente a todas ou alguma das questões 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 • Utente responde negativamente à pergunta 4 e positivamente à questão 13 e/ou 5 e a todas ou alguma das questões 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 	<p>Não se determina SCORE pela via convencional das pessoas “aparentemente saudáveis”. Considera-se um utente com risco muito elevado. Ver abordagem na “4^a Etapa” para <u>“Utentes portadores de DCVAE”</u>.</p>

Interpretação Preliminar de Dados para Utentes com História de HF

<u>Resposta/Achado</u>	<u>Decisão</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Utente responde positivamente à questão 4 e 13 e negativamente às questões: 6, 7, 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 • Utente responde negativamente à generalidade das questões que permitem estabelecer história de DM, DCVAE e IRC, exceto a questão 13. 	<p>Não se determina SCORE pela via convencional das pessoas “aparentemente saudáveis”. Considera-se um utente com risco elevado. Ver abordagem na “4^a Etapa” para <u>“Utentes com História de HF e Níveis de Colesterol Muito Elevado”</u>.</p>

	<p>Notas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Existindo uma resposta positiva a todas ou algumas das questões 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 a abordagem deverá ser feita pelos <u>“Utentes portadores de DCVAE”</u> Existindo uma resposta positiva à questão 5, se o risco encontrado para IRC for muito elevado os objetivos terapêuticos deverão reger-se pela abordagem <u>“Utentes portadores de Insuficiência Renal Crónica”</u>
<ul style="list-style-type: none"> Utente responde positivamente à questão 4, 7 e 13 e negativamente às questões: 6, 8, 9, 10¹⁾, 11 e 12 	<p>Não se determina SCORE pela via convencional das pessoas “aparentemente saudáveis”. Considera-se um utente com risco elevado. Ver abordagem na “4^a Etapa” para <u>“Utentes com História de HF e Níveis de Colesterol Muito Elevado” complementando com a abordagem para “Utentes diabéticos” de risco elevado.</u></p>
<p>Interpretação Preliminar de Dados para Utentes Aparentemente Saudáveis</p>	
<p>Resposta/Achado</p>	<p>Decisão</p>
<ul style="list-style-type: none"> Utente responde negativamente à generalidade das questões que permitem estabelecer história de DM, DCVAE, IRC e negativamente à questão 13 	<p>Dependendo da idade, determinar risco cardiovascular com instrumento SCORE2 ou SCORE2-OP seguindo a abordagem na “4^a Etapa” para <u>“Utentes aparentemente saudáveis”</u></p> <p>Neste grupo de utentes os modificadores de risco assumem uma relevância um pouco mais concreta. Vários modificadores de risco presentes podem implicar uma subida do nível de risco, particularmente quando esse risco se encontra no limite de transição para outro grau.</p>

- 1) Ressalve-se que uma resposta positiva à questão 10, de acordo com as presentes *guidelines*, não tem que representar, necessariamente, um utente com DCVAE. Na verdade, o clínico pode prescrever, preventivamente, terapêutica antitrombótica nos utentes que apresentem risco elevado ou muito elevado e sem sinais de DCVAE, ainda que, de acordo com as mesmas *guidelines* a evidência dos benefícios da prevenção primária com antiagregantes plaquetares nos utentes aparentemente saudáveis é inconclusiva ². A prevenção primária nos utentes com risco muito elevado e DM parece ganhar um pouco mais de relevância ². Por outro lado, existem também situações de prescrição de terapêutica antitrombótica devido a cenários de tromboembolismo venoso (enquadram-se aqui as tromboes venosas profundas). A análise da resposta à questão 10 necessita, assim, de cautela na sua interpretação (deve ser interpretada se possível com a resposta às outras questões que pretendem estabelecer história de DCVAE), sobretudo nos esquemas em monoterapia dos antiagregantes plaquetares (entenda-se essencialmente ácido acetilsalicílico e clopidogrel). Normalmente os esquemas de terapia dupla com antiagregantes plaquetares ou a toma de um antiagregante plaquetar com um anticoagulante ou de um anticoagulante em monoterapia poderão indicar situações algo prováveis de DCVAE.

Tabela 6 – Interpretação do Questionário 2

Interpretação do Questionário 2	
Pontuação obtida	Avaliação ¹
Superior a 8 pontos	Utente com diagnóstico definitivo de HF, regressar à interpretação preliminar do questionário 1, para utentes com “História de Hipercolesterolemia Familiar”
Entre 6 e 8 pontos inclusive	Utente com diagnóstico provável de HF
Entre 3 e 5 pontos inclusive	Utente com possibilidade de HF

¹ – Note-se que, apesar da interpretação original dos resultados obtidos a partir dos “Critérios de Diagnóstico da *Dutch Lipid Clinic Network*” falar em diagnóstico, isto não significa que, num contexto farmacêutico, estes resultados não careçam de validação médica, pelo que todos os resultados deverão ser referenciados a um médico, por forma à obtenção de um diagnóstico propriamente dito. Ainda assim, estas informações poderão ser tidas em conta numa forma presuntiva/preliminar, com diferentes graus de probabilidade.

4ª Etapa – Avaliação Dislipidêmica

Cuidados gerais aos vários grupos, relativos ao estilo de vida

Recomenda-se a prática de exercício físico ajustado a cada indivíduo e às suas comorbidades, perda de peso se necessário e uma dieta mediterrânea ². O regime alimentar deve privilegiar os fitoesteróis, redução do consumo de álcool (limitar o consumo até 100 g/semana) e substituição de produtos processados ricos em gordura trans por outros alimentos ricos em gorduras Ω_3 (ex.: peixes gordos uma vez por semana (como salmão), nozes, vegetais de folha verde-escuro) e gorduras monoinsaturadas (p. ex.: azeite) ². O consumo de sal deve ser diminuído e inferior a 5 g diárias, assim como o consumo de açúcar (especialmente em refrigerantes ou bebidas energéticas, cujo açúcar representa 10% do valor energético) ². O consumo de carne vermelha deverá ser limitado, igualmente, para porções de 350 g / 500 g por semana (sobretudo a processada) ². Em termos de vegetais e frutas, o ideal passará sempre por quantidades diárias superiores ou iguais a 200 g ². A dieta deve incluir 30 a 45 g de fibra por dia, preferencialmente, de cereais integrais ².

Nota: A abordagem relativa à alimentação, idealmente e se possível, deverá passar por um acompanhamento mais rigoroso por parte de um nutricionista, baseado nos pressupostos anteriores.

Falando mais detalhadamente na atividade física, o recomendado para os adultos de todas as idades é a prática de, pelo menos, 150 (2,5 h) a 300 (5 h) min por semana, de intensidade moderada ou 75 a 150 min por semana de atividade física aeróbica vigorosa, ou em última análise, uma combinação equivalente destes dois ². A realização de exercícios de resistência, que não a atividade aeróbica, é recomendada em dois ou mais dias por semana ². Os utentes que não consigam aguentar, no mínimo, os 150 min de intensidade moderada por semana, deverão permanecer tão ativos quanto as suas habilidades e condições de saúde permitam ². O combate ao sedentarismo é crucial, devendo-se praticar, pelo menos, algumas atividades leves ao longo do dia para reduzir a mortalidade e morbidade cardiovascular ². Para adultos sedentários, mesmo os exercícios de intensidade leve e por 15 min diários, podem trazer benefícios ².

Utentes aparentemente saudáveis

Objetivos/recomendações gerais: cessação tabágica, melhoria do estilo de vida, início de terapêutica anti hipertensora se PAS ultrapassar os 160 mmHg ²

Utentes com menos de 50 anos:

Risco determinado inferior a 2,5% (risco baixo a moderado) a partir do instrumento “SCORE2”: Considerar os modificadores de risco, as preferências do doente e o risco permanente de doença cardiovascular e benefício do tratamento (através do instrumento “LIFE-CVD model”) ². Não existem objetivos especiais de prevenção, não obstante o ideal seja reduzir a PAS abaixo dos 140 mmHg e até 130 mmHg (se tolerado), bem como um C-LDL inferior a 100 mg/dL ².

O instrumento “LIFE-CVD model” obriga ao preenchimento dos seguintes dados: sexo, idade (opera entre os 35 e 89 anos), hábitos tabágicos, região geográfica, diagnóstico prévio de DM (não aplicável ao grupo de utentes aparentemente saudáveis), história de enfarte do miocárdio dos pais antes dos 60 anos, valor de PAS, valor do IMC, C-Total, C-HDL, C-LDL, fármacos dislipidémicos em toma e presença de terapêutica antitrombótica instituída (a preencher negativamente dado que se tratam de utentes sem DCVAE).

Risco determinado entre 2,5% e inferior a 7,5% (risco elevado) a partir do instrumento “SCORE2”: Considerar os modificadores de risco, as preferências do doente, o risco permanente de doença cardiovascular e benefício do tratamento (através do instrumento “LIFE-CVD model”) ². Numa primeira fase poderão não existir objetivos especiais de prevenção, contudo comparativamente ao nível de risco anterior, é essencial reduzir a PAS abaixo dos 140 mmHg e até 130 mmHg (se tolerado), bem como o C-LDL abaixo de 100 mg/dL ². Deverá suceder-se uma fase de intensificação do tratamento/prevenção que é dependente das preferências do utente, das suas comorbilidades, dos valores do risco do SCORE2 que se forem encontrando nos sucessivos controlos e do risco permanente de doença cardiovascular e benefício do tratamento (determinado com o instrumento “LIFE-CVD model”) ². Nesta fase de intensificação a PAS a alcançar deverá ser inferior a 130 mmHg e o C-LDL deverá ser inferior a 70 mg/dL (ou pelo menos uma redução em 50% do valor inicial) ².

Risco determinado maior que 7,5% (risco muito elevado) a partir do instrumento “SCORE2”: é essencial reduzir a PAS abaixo dos 140 mmHg e até 130 mmHg (se tolerado), bem como o C-LDL abaixo de 100 mg/dL ². Deverá suceder-se uma fase de intensificação do tratamento/prevenção que é dependente das preferências do utente, das suas comorbilidades, dos valores do risco do SCORE2 que se forem encontrando nos sucessivos controlos e do risco permanente de doença cardiovascular e benefício do tratamento (determinado com o instrumento “LIFE-CVD model”) ². Nesta

fase de intensificação a PAS a alcançar deverá ser inferior 130 mmHg e o C-LDL deverá ser inferior a 55 mg/dL (ou pelo menos uma redução em 50% do valor inicial na primeira fase) ².

Utentes aparentemente saudáveis entre os 50 e os 69 anos inclusive:

As instruções são iguais aos utentes com idade inferior a 50 anos, contudo como se esclareceu na introdução deste manual, a percentagem que corresponde a um dado patamar de risco, varia com a idade, pelo que:

- **Utentes com risco determinado inferior a 5% (a partir do SCORE2) possuem risco baixo a moderado** (ver o procedimento acima seguido para os utentes com idade inferior a 50 anos e com risco inferior a 2.5%) ².
- **Utentes com risco determinado entre 5% e inferior a 10% (a partir do SCORE2) possuem risco elevado** (ver o procedimento acima seguido para os utentes com idade inferior a 50 anos e com risco entre 2.5% e inferior a 7.5%) ².
- **Utentes com risco determinado superior ou igual a 10% (a partir do SCORE2) possuem risco muito elevado** (ver o procedimento acima seguido para os utentes com idade inferior a 50 anos e com risco superior ou igual a 7.5%) ².

Utentes a partir dos 70 anos:

Risco determinado inferior a 7,5% (risco baixo a moderado) a partir do instrumento “SCORE2-OP”: Não existem objetivos especiais de prevenção, não obstante o ideal poder ser reduzir a PAS abaixo dos 140 mmHg (se tolerado), bem como um C-LDL inferior a 100 mg/dL ².

Risco determinado entre 7,5% e inferior a 15% (risco elevado) a partir do instrumento “SCORE2-OP”: Considerar os modificadores de risco, as preferências do doente e o risco permanente de doença cardiovascular/benefício do tratamento (através do instrumento “LIFE-CVD model”) ². Numa primeira fase não existem objetivos especiais de prevenção, contudo comparativamente ao nível de risco anterior, será mais importante ainda, reduzir a PAS abaixo dos 140 mmHg e até 130mmHg (se tolerado), bem como o C-LDL abaixo de 100 mg/dL ². Deverá suceder-se uma fase de intensificação baseada no tratamento dos fatores de risco, em especial dos fatores de risco associados à DCVAE (hábitos tabágicos, dislipidemia e HTA) ². O tratamento que aqui se alude prende-se, por exemplo, com a possibilidade de reduzir ainda mais os valores de PAS (abaixo dos limites já referidos) ou do C-LDL, seja com medidas

farmacológicas ou não farmacológicas ². **Os utentes cujas primeiras abordagens de determinação do risco se encontrem neste nível são elegíveis a tratamento com estatinas ².**

Risco determinado maior que 7.5% (risco muito elevado) a partir do instrumento “SCORE2”: Considerar os modificadores de risco, as preferências do doente e o risco permanente de doença cardiovascular e benefício do tratamento (através do instrumento “LIFE-CVD model”) ². É essencial reduzir a PAS abaixo dos 140 mmHg e até 130 mmHg (se tolerado), bem como o C-LDL abaixo de 100 mg/dL. Deverá suceder-se uma fase de intensificação baseada no tratamento dos fatores de risco, mais concretamente, dos fatores de risco associados à DCVAE ou ao agravamento desta (hábitos tabágicos, valores de PAS) ². O tratamento que aqui se alude, prende-se, por exemplo, com a possibilidade de reduzir ainda mais os valores de PAS (abaixo dos limites já referidos) ou do C-LDL, do controlo psicológico e saúde mental, seja com medidas farmacológicas ou não farmacológicas ². **Os utentes cuja primeiras abordagens de determinação do risco se encontrem neste nível são elegíveis a tratamento com estatinas ².**

Utentes portadores de Insuficiência Renal Crónica

Estabelecer o risco de acordo com o seguinte ²:

- ❖ Taxa de filtração glomerular (TFG) entre 30-44 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina inferior a 30 mg/g: **“Risco elevado”**
- ❖ TFG entre 45-59 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina a partir de 30 até 300 mg/g: **“Risco elevado”**
- ❖ TFG superior ou igual a 60 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina maior que 300 mg/g: **“Risco elevado”**
- ❖ TFG entre 30-44 mL/min/1,73 m² e razão de albumina/creatinina superior a 30 mg/g: **“Risco muito elevado”**
- ❖ TFG inferior a 30 mL/min/1,73 m²: **“Risco muito elevado”**

Neste grupo de utentes é necessário a cessação dos hábitos tabágicos e a melhoria do estilo de vida ². Deve considerar-se um objetivo primário de redução do C-LDL em pelo menos 50%, tendo como meta inicial um C-LDL abaixo de 100 mg/dL, com PAS abaixo de 140 mmHg até 130 mmHg (se tolerado). Poderá intensificar-se a redução do C-LDL para valores abaixo dos 70 mg/dL se o utente possuir risco elevado, ou abaixo de 55 mg/dL se o risco for muito elevado ². Se houver insuficiência renal significativa e/ou

potencial para interações medicamentosas, recomenda-se que a estatina a iniciar seja de baixa dosagem ².

Utentes diabéticos tipo 1 ou tipo 2

Objetivos gerais a todos os níveis de risco: parar de fumar e alcançar hemoglobina glicada (HbA1c) inferior a 7.0% ².

Nota 1: Utentes classificados com risco elevado ou muito elevado sem medicação instituída ao nível da dislipidemia devem ser referenciados fortemente ².

Nota 2: A terapia com estatinas pode ser considerada em utentes com DM tipo 1 ou tipo 2 com evidência de lesões dos órgãos alvo e/ou portadores de um nível de C-LDL de 100 mg/dL, desde que não exista intenção de engravidar e que a idade seja inferior ou igual a 40 anos ².

Risco Moderado:

Não estão preconizados objetivos específicos para este nível de risco ². Dada esta conjectura de indefinição nas *guidelines*, assumam-se, talvez, um objetivo final em termos de C-LDL semelhante ao objetivo inicial no tratamento para risco elevado (seguidamente descrito) ².

Risco Elevado:

Abordagem inicial - Em pacientes com mais de 40 anos de idade e com risco elevado, recomenda-se tratamento hipolipemiante com meta inicial de C-LDL inferior a 100 mg/dL, ou no mínimo redução em 50% do valor de C-LDL encontrado ². O valor objetivo de PAS deverá ser inferior a 140 mmHg podendo ir até 130 mmHg ².

Abordagem de intensificação - O tratamento hipolipemiante deverá ser continuado e conduzido/intensificado, de modo que o utente alcance um C-LDL inferior a 70 mg/dL e um valor de PAS inferior a 130 mm/Hg (logo que tolerado) ². Adicionalmente, deverá ser incrementado um fármaco do grupo dos agonistas do recetor do glucagon-like peptide I (GLP-1RA) ou do grupo dos inibidores do cotransportador 2 da Glicose Sódica (SGLT2) ². A intensificação do tratamento inicial deve ter em conta as prioridades do utente, as suas comorbilidades, mas também o seu risco de doença cardiovascular a 10 anos baseado, por exemplo, no instrumento ADVANCE RISK SCORE ². Naturalmente, quanto mais alto o risco maior a necessidade de intensificação. Deverá ser feita,

igualmente, uma análise do risco de doença cardiovascular e benefício do tratamento ao longo da vida, com base no instrumento “DIAL model”, onde se pode estimar o número de anos de vida livres de doenças cardiovasculares (entenda-se eventos cardiovasculares como enfarte do miocárdio, AVC, etc.), ganhos com um determinado tratamento ².

O “ADVANCE RISK SCORE” obriga à utilização de informações como o sexo, idade (encontra-se disponível no U-Prevent para idades entre os 55 e 90 anos), **hábitos tabágicos, duração da DM, valores de PAS e PAD, valor de HbA1C, valor da razão de albumina/creatinina, presença de retinopatia, presença fibrilação auricular, presença de utente já medicado para a HTA, C-Total, C-HDL e C-LDL.**

Relativamente ao “DIAL model”, há a necessidade de introdução de informações como o sexo, idade (encontra-se disponível no U-Prevent para idades entre os 30 e 85 anos), **hábitos tabágicos, região geográfica (selecionar europa ocidental), história de doença vascular, valor de PAS, IMC, duração da DM, existência de insulino-terapia instituída, C-Total, C-LDL, C-HDL, HbA1C, TFG, presença e estadió de albuminúria, existência de terapêutica anti trombótica e seleção dos fármacos antidi-lipídémicos instituídos.**

Risco Muito Elevado:

Abordagem inicial - Em pacientes com DCVAE estabelecida e/ou lesões dos órgãos alvo severas, recomenda-se tratamento hipolipemiante com meta inicial de C-LDL inferior a 70 mg/dL ², ou no mínimo, com uma redução em 50% do valor de C-LDL encontrado antes do início do tratamento. O valor objetivo de PAS deverá ser inferior a 140 mmHg, podendo ir até 130 mmHg ². É também recomendável o início de terapêutica antitrombótica e o início de um SGLT2 ou GLP-1RA ².

Abordagem de intensificação - O tratamento hipolipemiante deverá ser continuado e conduzido/intensificado de modo que o utente alcance um C-LDL inferior a 55 mg/dL e um valor de PAS inferior a 130 mmHg (logo que tolerado) ². Adicionalmente, deverá ser incrementado um fármaco GLP-1RA ou SGLT2 se ainda não estiver instituído ². A intensificação do tratamento inicial deve ter em conta as prioridades do utente, as suas comorbilidades, mas também o seu risco de doença cardiovascular a 10 anos baseado, por exemplo, no instrumento ADVANCE RISK SCORE ². Naturalmente, quanto mais alto o risco maior a necessidade de intensificação. É ainda de considerar a instituição de terapêutica antiagregante plaquetar dupla e/ou colquicina ².

Utentes com DCVAE

Os principais fatores de risco causais e modificáveis para DCVAE são as lipoproteínas sanguíneas contendo apolipoproteína B (das quais a lipoproteína de baixa densidade (LDL) é a mais abundante), tensão arterial elevada, tabagismo e DM ².

Todos os utentes nestas circunstâncias são considerados com risco “Muito Elevado” ².

Abordagem inicial - cessação tabágica e adoção de um estilo de vida saudável (descrito), com objetivo ideal de um C-LDL abaixo dos 70mg/dL e, no mínimo, uma redução do C-LDL inicial em pelo menos 50%. Recomenda-se ainda instituir terapêutica antirombótica ².

Abordagem de intensificação - O tratamento hipolipemiante deverá ser continuado e conduzido/intensificado de modo que o utente alcance um C-LDL inferior a 55 mg/dL e um valor de PAS inferior a 130 mmHg (logo que tolerado) ². A intensificação do tratamento inicial deve ter em conta as prioridades do utente, as suas comorbilidades, mas também no seu risco de doença cardiovascular a 10 anos baseado, por exemplo, no instrumento ADVANCE RISK SCORE ². Naturalmente, quanto mais alto o risco maior a necessidade de intensificação. Deverá ser feita, igualmente, uma análise do risco de doença cardiovascular e benefício do tratamento ao longo da vida, com base no instrumento “SMART-REACH model”, onde se pode estimar o número de anos de vida livre de doença cardiovascular (entenda-se eventos cardiovasculares como enfarte do miocárdio, AVC, etc.) ganho com um determinado tratamento ². É ainda de considerar a instituição de terapêutica antiagregante plaquetar dupla e/ou colquicina ².

O uso do instrumento “SMART-REACH model” pressupõe introdução de dados como sexo, idade (encontra-se disponível no U-Prevent para idades entre os 45 e 80 anos), **hábitos tabágicos, região geográfica (selecionar europa ocidental), diagnóstico prévio de doença cerebrovascular e/ou doença arterial periférica e/ou doença arterial coronária e/ou DM e/ou insuficiência cardíaca e/ou fibrilhação atrial. O modelo possui ainda campos para colocação de dados relativos à PAS, HbA1c, Creatinina, C-Total, C-LDL e um campo afeto ao tratamento, onde se deve selecionar os fármacos prescritos ou a prescrever relativo à dislipidemia, DM ou DCVAE.**

Utentes com História de HF e Níveis de Colesterol Muito Elevado

A adoção de um estilo de vida saudável com erradicação dos hábitos tabágicos é fulcral ². Estes utentes devem considerar um objetivo primário de redução do C-LDL em pelo menos 50%, tendo como meta inicial um C-LDL abaixo de 100 mg/dL com PAS abaixo de 140 mmHg até 130 mmHg (se tolerado), intensificando a redução do C-LDL para valores abaixo dos 70 mg/dL se o utente possuir risco elevado ².

3 - Instruções para uso do Algoritmo SCORE Online

Para utentes com idade inferior a 70 anos, aceder a um dos seguintes endereços representativos do instrumento SCORE2: <https://u-prevent.com/calculators/score2> ou https://www.heartscore.org/en_GB (esta última versão permite calcular risco em idades abaixo dos 40 anos, porém os valores selecionados terão de ser aproximados aos dados reais)

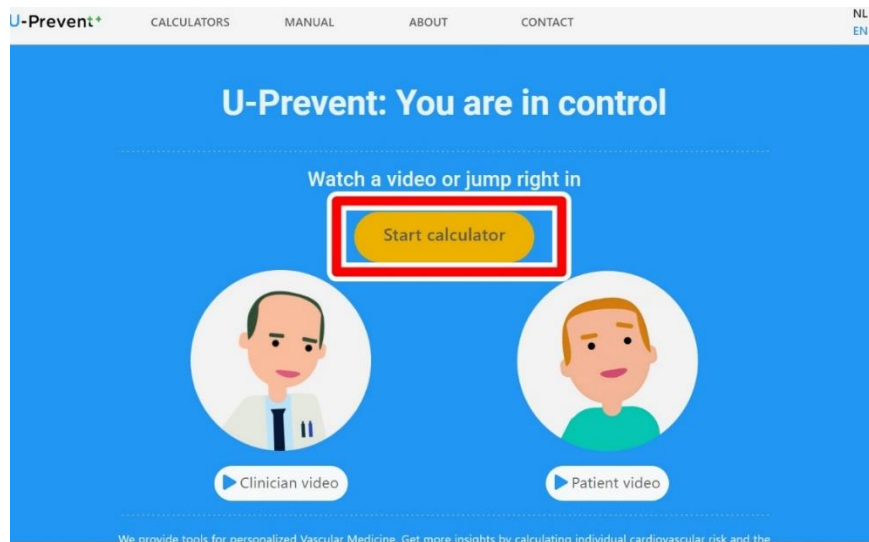
Para utentes com idade superior a 70 anos deverá ser usado o instrumento SCORE2-OP no seguinte endereço: (<https://u-prevent.com/calculators/score2OP>). Este instrumento possui os mesmos campos de preenchimento que o SCORE2.

Nestas plataformas seleciona-se, então, o risco geográfico, o género, insere-se a idade do utente, o valor de PAS, e os valores de colesterol, Total, HDL e LDL (**atenção às unidades nestes parâmetros e noutros que vão surgindo noutros instrumentos**)

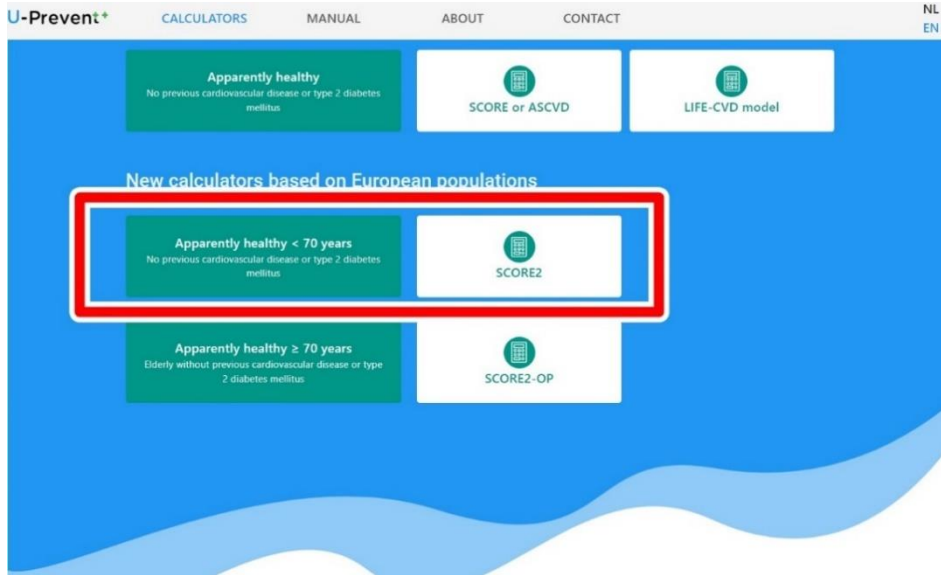
Através da plataforma online U-Prevent poderão ser encontrados outros modelos de determinação do risco cardiovascular a 10 anos como o “ADVANCE RISK SCORE” (<https://u-prevent.com/calculators/advanceScore>). Na mesma plataforma encontram-se ainda os instrumentos risco de doença cardiovascular e benefício do tratamento ao longo da vida como “SMART-REACH model” (<https://u-prevent.com/calculators/smartReach>) ou o “DIAL model” (<https://u-prevent.com/calculators/dialModel>)

Acesso pelo “U-Prevent” (simulação de uso para o instrumento SCORE2)

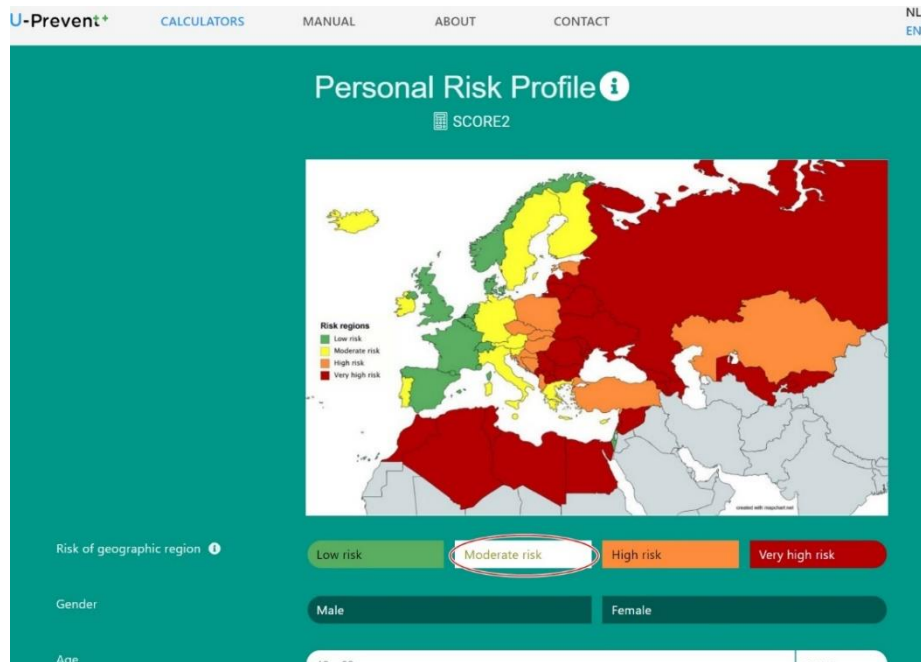
1º Clicar em “Start calculator”



2º - Percorrer a página e escolher o instrumento desejado, neste caso exemplifica-se com o SCORE2.



3º Escolher “Moderate risk”no risco geográfico e o Género (Male -Masculino/Female – Feminino)



4º - Selecionar “Current smoker” se a pessoa for fumadora, selecionar “mg/dL” ou “mmol/L” dependendo das unidades presentes nas análises, preencher todos os campos da PAS, C-Total, C-HDL, C-LDL e terminar clicando em “Calculate”(Poderá ser necessário recorrer à fórmula de Friedwald para determinar o C-LDL, se só houver informação dos triglicéridos, C-HDL e C-Total).

The screenshot shows the input fields for the U-Prevent+ calculator. The fields are: Age (40 - 69 years), Current smoking (toggle switch), Systolic blood pressure (100 - 200 mmHg), Total cholesterol (116 - 348 mg/dL), HDL-cholesterol (27 - 97 mg/dL), and LDL-cholesterol (3.9 - 348 mg/dL). The 'mg/dL' unit is selected for Total cholesterol. The 'CALCULATE' button is highlighted at the bottom.

Em alternativa para uso do instrumento SCORE2 em idades inferiores a 40 anos usa-se a segunda plataforma (https://www.heartscore.org/en_GB). O primeiro passo é clicar em “Moderate risk” (risco onde se insere Portugal), depois de forma análoga ao U-Prevent deverão ser preenchidos os vários campos.

The screenshot shows the 'Personal details' section of the HeartScore calculator. It includes fields for Birth date (month/year), Sex (Male/Female), Systolic blood pressure (mmHg), Total Cholesterol (mmol/L or mg/dl), HDL-Cholesterol (mmol/L), LDL-Cholesterol (mmol/L), and Current Smoker (Yes/No). A 'Calculate Risk' button is at the bottom. A note states: '* denotes a mandatory field. The LDL-C field is not used for the calculation but to trigger Guidelines recommendations.'

The screenshot shows the main interface of the HeartScore website. It features the EAPC logo and the text 'Calculate the 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events of your patients'. Below this, it says 'Discover HeartScore' and 'HeartScore is now updated with the SCORE2 and SCORE2-OP algorithms. Calculate 10-year risk of fatal and non-fatal cardiovascular disease events. No log-in required.' There are four buttons for risk levels: 'Low risk', 'Moderate risk' (highlighted with a red box), 'High risk', and 'Very high risk'. Each button has a 'See more >' link below it. At the bottom, there is a note: 'We are constantly working to improve HeartScore: another release is planned for 2022, with recommendations for physicians and patients, from the 2021 ESC Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice. We are currently raising funds to deploy this update in HeartScore national versions. The HeartScore Full Version with data storage functionalities is discontinued as of April 2022.'

4 - Referências

1. DGS. Norma n.º 05/2013, de 19 de março (atualizada em 26/11/2013).; 2013.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With . *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
3. DGS. Norma nº 020/2011, de 28 de setembro (atualizada a 19/03/2013).; 2011.
4. DGS. Norma 019/2011, de 28 de setembro (atualizada a 11 de maio de 2017).; 2011.
5. Linton MF, Yancey PG, Davies SS, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science (80-)*. 2019;111(2877):166–186. Acedido Outubro 3, 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>