



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Síntese e avaliação biológica de novas 7-hidrazonas esteroides

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Miguel Sanches Vaz

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre

Covilhã, outubro de 2018

Agradecimentos

Começo por deixar um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Holon Covilhã por todos os conhecimentos e aprendizagem que me proporcionaram, por estarem sempre disponíveis quando tinha alguma dúvida, pela amizade e pela confiança depositada em mim. Especialmente agradecer a minha orientadora de estágio, a Dr.^a Patrícia Amaral, por encarar com calma e naturalidade todos os erros que fui cometendo ao longo do estágio. Ao João Máximo e à Sara Hummeid por terem vivenciado comigo esta primeira experiência profissional em farmácia comunitária.

À toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pêro da Covilhã agradeço a confiança, a autonomia e a responsabilidade que me confiaram, assim como os inúmeros conhecimentos transmitidos.

Ao Professor Doutor Samuel Silvestre, por me ter aceitado orientar neste percurso, por todos os conhecimentos, confiança e tranquilidade que sempre me soube transmitir.

Agradeço igualmente à Professora Doutora Ana Paula Duarte e à Professora Doutora Maria Isabel Ismael porque gentilmente terem facultado a enzima acetilcolinesterase necessária ao ensaio enzimático.

Aos meus colegas e amigos do laboratório, Vanessa e Octávio, muito obrigado por todos os conselhos e conhecimentos transmitidos. Um agradecimento especial ao Octávio por me ajudar de forma incansável durante os longos dias (e noites) de reações e ensaios, sem a sua ajuda e amizade teria sido bem mais difícil. Deixo também um agradecimento ao Pedro, ao Eurico e à Mafalda pelo companheirismo dos “dias de laboratório”. À Joana Figueiredo por estar sempre disponível para me ajudar.

Agradecer os meus amigos que me acompanharam neste últimos cinco anos e que fizeram deles os melhores anos da minha vida: à Sara, à Filipa, à Marta, à Andreia, ao Filipe, ao Cristiano, à Margarida Prata, à Alexandra, à Sara Hummeid. Ao meu padrinho Miguel Ângelo por me ter inculcido o espírito académico, por todo o conhecimento transmitido e pelos infinitos cafés desanuviadores. Aos meus afilhados: Quim, André, Rafael, Miguel, Raquel. E claro, como não podia deixar de ser, há pessoa que esteve sempre lá quando me ia a baixo, que me levantava uma e outra vez, que nunca me deixou deitar a toalha ao chão. Agradeço-te do fundo do meu coração, Joana.

À minha prima, Daniela, que me vai acompanhando desde pequeno e que sem dúvida constitui alguém com quem posso sempre contar.

Não pretendo esquecer-me de ninguém, por isso a todos os meus colegas de curso, de laboratório, aos professores, à minha família e todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, me fizeram (e fazem) crescer.

Por último, e tal vez os mais importantes, aos meus pais, Anabela e Raúl, que tornarem tudo isto possível.

“Põe quanto és

No mínimo que fazes”

- Fernando Pessoa

Resumo

O presente relatório de estágio encontra-se subdividido em três capítulos que abordam cada um dos períodos de aprendizagem inseridos na unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo trata a componente de investigação, desenvolvida no Centro de Investigação de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, na área da química farmacêutica de esteroides. Os esteroides são um grupo de compostos que desempenham importantes funções no organismo e nos quais diferentes funcionalizações têm estado associadas a propriedades farmacológicas relevantes. Neste âmbito, compostos contendo um anel de pirazolina no anel D de esteroides foram sintetizados pelo nosso grupo de investigação e têm sido associados a atividades anti-tumorais e potencial ação inibitória da acetilcolinesterase. Deste modo, neste trabalho, pretendeu-se explorar a presença do núcleo pirazolina no anel B de esteroides e avaliar as respetivas atividades biológicas dos compostos. Porém, não se obteve sucesso na inserção do grupo pirazolina no anel B, contudo, obtiveram-se compostos com um grupo hidrazona em C7 (compostos 15 e 16), que aparentam ser intermediários do processo de síntese das pirazolininas. Assim, é descrita a síntese da hidrazona no anel B e os respetivos passos sintéticos antecedentes (acetilação e oxidação alílica). Adicionalmente, avaliou-se a citotoxicidade dos compostos sintetizados através do ensaio de MTT em linhas celulares saudáveis (NHDF) e tumorais (PC-3), verificando-se seletividade da citotoxicidade para as células tumorais. O composto 15 foi o que apresentou melhor atividade antiproliferativa nas células tumorais. Adicionalmente, os compostos foram avaliados quanto à capacidade para inibir a xantina oxidase e a acetilcolinesterase. Não se verificou atividade inibitória da xantina oxidase, mas observou-se uma significativa inibição da acetilcolinesterase, sendo que o grupo hidrazona (compostos 15 e 16) parece estar associado a um aumento dessa inibição.

O capítulo dois diz respeito ao estágio em Farmácia Hospitalar, que foi realizado no Hospital Pêro da Covilhã, no período de 22 de Janeiro a 18 de Março de 2018, sob a orientação da Dr.^a Olímpia Fonseca. São descritas as áreas e as respetivas funções dos farmacêuticos na farmácia hospitalar, mencionando-se igualmente as atividades realizadas durante o estágio.

O capítulo três refere-se ao estágio em Farmácia Comunitária, que foi realizado na Farmácia Holon Covilhã, no período de 19 de Março a 1 de Junho de 2018, sob a orientação da Dr.^a Patrícia Amaral. É apresentado genericamente o funcionamento da farmácia, as suas áreas de intervenção, a legislação que regula o setor, assim como as tarefas e atividades desempenhadas durante o estágio.

Palavras-chave

Esteroides, Inibidores da Acetilcolinesterase, Inibidores da Xantina Oxidase, Citotoxicidade, Oxidação Alílica, Hidrazonas, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

Abstract

The present training report is subdivided in three chapters that address each of the learning periods inserted in the curricular unit “Internship” of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter deals with the research component developed at the Health Sciences Research Center of University of Beira Interior, in the area of steroidal pharmaceutical chemistry. Steroids are a group of compounds that play important roles in the human body and in which different functionalizations have been associated to relevant pharmacological properties. Compounds with pyrazoline moieties on the D ring of steroids have been synthesized by our research group and have been related to antitumor activities and potential acetylcholinesterase inhibitory activity. Thus, this work aimed to explore presence of the pyrazoline ring in steroidal ring B and evaluate the respective bioactivities of the compounds. No success was achieved in the insertion of the pyrazoline group in ring B, however, compounds with a hydrazone group (15 and 16) were obtained, which appear to be intermediates in the pyrazoline synthesis process. Therefore, the synthesis of the hydrazone in ring B and the respective antecedent synthetic steps (acetylation and allylic oxidation) are described. The cytotoxicity of the compounds synthesized was evaluated by the MTT assay in healthy (NHDF) and tumor (PC-3) cell lines, and it was shown selective cytotoxicity to tumor cells. Of these, compound 15 showed the best antiproliferative activity for tumor cells. In addition, the compounds were evaluated for their ability to inhibit xanthine oxidase and acetylcholinesterase. No inhibitory activity was observed for xanthine oxidase, however, a significant inhibition of acetylcholinesterase has been observed, with the hydrazone group (compounds 15 and 16) appearing to be associated with an increase of this inhibition.

The chapter two relates to the internship in Hospital Pharmacy, which was held at Hospital Pêro da Covilhã, from January 22 to March 18, 2018, under the guidance of Dr. Olímpia Fonseca. In this chapter, are described the areas and the respective functions of pharmacists in the hospital pharmacy, as well as the activities carried out during the internship.

The chapter three refers to the internship in Community Pharmacy, which was held at the Pharmacy Holon Covilhã, from March 19 to June 1, 2018, under the guidance of Dr. Patrícia Amaral. In this chapter, are presented generically the operations of the pharmacy, its areas of intervention, the legislation that regulates the sector, as well as the tasks and activities performed during the internship.

Keywords

Steroids, Acetylcholinesterase Inhibitors, Xanthine Oxidase Inhibitors, Cytotoxicity, Allylic Oxidation, Hydrazones, Community Pharmacy, Hospital Pharmacy.

Índice

Capítulo I - Estágio em Investigação.....	1
1. Introdução	1
1.1. Esteroides	1
1.1.1. Generalidades estruturais dos esteroides.....	1
1.1.2. Biossíntese e relevância fisiopatológica e farmacológica dos esteroides	2
1.2. Inibição da Acetilcolinesterase	3
1.2.1. Importância Terapêutica da inibição da Acetilcolinesterase.....	3
1.2.2. Principais inibidores da acetilcolinesterase	4
1.2.3. Esteroides inibidores da acetilcolinesterase	5
1.3. Inibição da Xantina Oxidase	6
1.3.1. Importância terapêutica da inibição da xantina oxidase	6
1.3.2. Principais inibidores da xantina oxidase	7
2. Objetivos.....	8
3. Parte Experimental	8
3.1. Síntese Química.....	8
3.1.1. Materiais, Reagentes e Equipamentos	8
3.1.2. Síntese Geral	9
3.1.2.1. Acetilação	9
3.1.2.1.1. Acetilação da Desidroepiandrosterona (DHEA).....	10
3.1.2.1.2. Acetilação do Colesterol	10
3.1.2.1.3. Acetilação do Estigmasterol	11
3.1.2.1.4. Acetilação da Diosgenina	11
3.1.2.2. Oxidação Alílica	12
3.1.2.2.1. Oxidação Alílica do Acetato de DHEA.....	12
3.1.2.2.2. Oxidação Alílica do Acetato de Pregnenolona	13
3.1.2.2.3. Oxidação Alílica do Acetato de Colesterilo.....	13
3.1.2.2.4. Oxidação Alílica do Acetato de Estigmasterilo	14
3.1.2.2.5. Oxidação Alílica do Acetato de Diosgenina.....	14
3.1.2.3. Síntese de hidrazonas.....	15
3.1.2.3.1. Hidrazona do acetato de 7-oxo-DHEA.....	15
3.1.2.3.2. Hidrazona do acetato de 7-oxopregnenolona.....	15
3.1.2.3.3. Hidrazona do acetato de 7-oxocolesterilo.....	16

3.1.2.3.4. Hidrazona do acetato de 7-oxoestigmasterilo	16
3.2. Avaliação Biológica	17
3.2.1. Avaliação <i>in vitro</i> da citotoxicidade	17
3.2.1.1. Culturas Celulares.....	17
3.2.1.2. Preparação das soluções de compostos.....	18
3.2.1.3. Ensaio de MTT	18
3.2.2. Ensaio Enzimáticos <i>in vitro</i>	19
3.2.2.1. Atividade Inibitória da Xantina Oxidase	19
3.2.2.1.1. Preparação das soluções.....	19
3.2.2.1.2. Procedimento experimental.....	19
3.2.2.2. Atividade Inibitória da Acetilcolinesterase	20
3.2.2.2.1. Preparação das soluções.....	20
3.2.2.2.2. Procedimento experimental.....	20
3.2.2.3. Análise Estatística	21
4. Resultados e Discussão	22
4.1. Síntese química	22
4.2. Avaliação Biológica	26
4.2.1. Avaliação da citotoxicidade	26
4.2.2. Ensaio de inibição da Xantina Oxidase	28
4.2.3. Ensaio de inibição da Acetilcolinesterase	29
5. Conclusão e Perspetivas Futuras.....	31
6. Referências Bibliográficas.....	32
Capítulo II - Estágio em Farmácia Hospitalar	36
1. Introdução.....	36
2. Recursos Humanos	37
3. Gestão e Logística dos Serviços Farmacêuticos.....	37
3.1. Seleção e Aquisição	37
3.2. Receção e Conferência	38
3.3. Armazenamento	39
3.3.1. Controlo de Validade	41
3.3.2. Controlo de <i>Stock</i>	42
3.3.3. Condições de Armazenamento	42
3.3.4. Recolha de Lotes.....	42
4. Distribuição de Medicamentos	43
4.1. Sistema de Distribuição Tradicional	43
4.2. Sistema de Distribuição por Reposição de <i>Stocks</i> Nivelados (Reposição por Níveis)	44

4.3.	Sistema de Distribuição Semi-Automática: <i>Pyxis™</i>	45
4.4.	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU).....	46
4.5.	Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição	49
4.5.1.	Setor de Ambulatório	49
4.5.2.	Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório.....	50
4.5.3.	Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais Distribuição..	53
4.5.3.1.	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP).....	53
4.5.3.2.	Medicamentos Hemoderivados.....	55
5.	Farmacotecnia.....	57
5.1.	Preparação de Formulações Estéreis.....	57
5.1.1.	Preparação de NP e Outras Preparações Estéreis.....	57
5.1.2.	Preparação de Medicamentos Citotóxicos	60
5.1.3.	Controlo Microbiológico.....	64
5.2.	Preparação de Manipulados Não-Estéreis.....	65
5.3.	Produção de Água Purificada.....	66
5.4.	Reembalagem de Medicamentos.....	67
6.	Farmácia Clínica.....	68
6.1.	Acompanhamento das Visitas Clínicas.....	68
6.2.	Farmacovigilância.....	68
6.3.	Farmacocinética Clínica.....	69
7.	Reconciliação Terapêutica	70
8.	Informação do Medicamento.....	70
9.	Ensaio Clínicos	71
10.	Indicadores e Objetivos de Qualidade	72
11.	Conclusão	72
12.	Referências Bibliográficas.....	73
Capítulo III - Estágio em Farmácia Comunitária.....		74
1.	Introdução	74
2.	Grupo Holon	74
3.	Farmácia Holon Covilhã	75
3.1.	Localização e Caracterização Local	75
3.2.	Espaço Exterior	75
3.3.	Espaço Interior, Organização e Equipamentos.....	76
3.4.	Recursos Humanos.....	77
3.5.	Sistema Informático	79
4.	Aprovisionamento e Armazenamento	79

4.1.	Encomendas e Seleção de Fornecedores	79
4.2.	Receção de Encomendas	81
4.3.	Devoluções	81
4.4.	Preços e Margens Legais	82
4.5.	Armazenamento	82
4.5.1.	Controlo de Prazos de Validade	83
4.5.2.	Temperatura e Humidade	83
5.	Atendimento e Dispensa de Medicamentos	84
5.1.	Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)	85
5.2.	Regimes de Comparticipação	87
5.3.	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)	88
5.4.	Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)	88
6.	Receituário e Faturação	89
7.	Valormed	91
8.	Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	91
9.	Outros Serviços de Saúde Prestados na Farmácia	92
9.1.	Check Saúde	93
9.2.	Consultas	93
9.3.	Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	94
9.4.	Administração de Injetáveis	94
9.5.	Intervenção Farmacêutica	95
10.	Projetos na Comunidade	95
11.	Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas	96
12.	Conclusões	98
13.	Referências Bibliográficas	99
Anexos	101

Lista de Figuras

Figura 1.1 - Núcleo esteroide e respetiva numeração dos carbonos.	1
Figura 1.2 - Núcleo base dos pregnanos, androstanos e colestanos, com respetiva numeração.	1
Figura 1.3 - Estrutura química do estigmasterol e da diosgenina.	2
Figura 1.4 - Centro ativo da AChE.	3
Figura 1.5 - Estruturas dos inibidores da AChE.	5
Figura 1.6 - Composto sintetizado por Khan <i>et al.</i>	6
Figura 1.7 - Esquema da reação da Xantina Oxidase	6
Figura 1.8 - Estrutura do alopurinol e do febuxostat.	7
Figura 1.9 - Esquema geral da síntese química e respetiva numeração dos compostos.	9
Figura 1.10 - Acetilação dos esteroides.	9
Figura 1.11 - Oxidação alílica dos compostos acetilados.	12
Figura 1.12 - Síntese de hidrazonas a partir dos 7-oxo derivados.	15
Figura 1.13 - Espectro ¹ H RMN do acetato de colesterilo, 7	22
Figura 1.14 - Espectro ¹ H RMN do acetato de 7-oxocolesterilo, 12	23
Figura 1.15 - Síntese da pirazolina no anel D.	24
Figura 1.16 - Síntese do anel de pirazolina, não usando ácido acético.	24
Figura 1.17 - Espectro ¹ H RMN da hidrazona do acetato de 7-oxocolesterilo, 15	25
Figura 1.18 - Viabilidade celular relativa das células NHDF e PC-3, após exposição de 72 h a uma concentração de 10 μM dos compostos.	26
Figura 1.19 - Inibição relativa da atividade da XO por parte dos compostos a uma concentração de 10 μM.	28
Figura 1.20 - Esquema da reação associada ao Método de Ellman.	29
Figura 1.21 - Microplaca do ensaio de Ellman.	29
Figura 1.22 - Inibição relativa da atividade da AChE por parte dos compostos a uma concentração de 10 μM.	30
Figura 2.1 - Organização dos Recursos Humanos dos SF do CHCB.	37
Figura 3.1 - Organização dos Recursos Humanos da FHC.	78

Lista de Tabelas

Tabela 1.1 - Acetilação dos esteroides 1-4 com DMAP/Ac ₂ O, a uma temperatura de 25°C.....	22
Tabela 1.2 - Oxidação Alílica dos compostos acetilados com NaClO ₂ /NHPI, a temperatura 50°C.	23
Tabela 1.3 - Síntese de Hidrazonas com NH ₂ -NH ₂ .H ₂ O/CH ₃ COOH, a temperatura de 39°C.....	25
Tabela 2.1 - Calendarização da reposição/troca dos carros dos diferentes SC.	44
Tabela 2.2 - Calendarização da periodicidade de reposição dos Pyxis™.....	45
Tabela 2.3 - Valores de temperatura e pressão do sistema modular da NP. ...	58
Tabela 2.4 - Valores de temperatura e pressão do sistema modular de CT. ...	60

Lista de Acrónimos

ACH	Acetilcolina
ACHÉ	Enzima Acetilcolinesterase
ACHÉI	Inibidores da Acetilcolinesterase
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
ATCI	Iodeto de Acetilcolina
AUE	Autorização de Utilização Especial
BCG	<i>Bacillus Calmette-Guérin</i>
BHE	Barreira Hematoencefálica
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CT	Medicamento Citotóxicos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DHEA	Desidroepiandrosterona
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DM	Dispositivos Médicos
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DT	Diretor Técnico
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EPI	Equipamento de proteção individual
FD	Farmácia Diamantino
FEFO	<i>“first expire - first out”</i>
FH	Farmácia Hospitalar
FHC	Farmácia Holon Covilhã
FDS	<i>Fast Dispensing Machine</i>
FP	Farmácia Pedroso
HEPA	<i>High efficiency particulate air</i>
HPC	Hospital Pêro da Covilhã
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
NHPI	<i>N</i> -hidroxiftalimida
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
ppm	Partes por milhão
RED	Receita Eletrónica Desmaterializada

REM	Receita Eletrônica Materializada
Rf	Fator de retenção
¹³ C RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
¹ H RMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
SC	Serviços Clínicos
SEC	Setor de Ensaio Clínicos
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TLC	<i>Thin Layer Chromatography</i> (Cromatografia em Camada Fina)
UPS	Unidade de Preparação de Citotóxicos
UV	Ultravioleta
XO	Xantina Oxidase
5-FU	5- Fluorouracilo

Capítulo I - Estágio em Investigação

1. Introdução

1.1. Esteroides

1.1.1. Generalidades estruturais dos esteroides

Os esteroides são compostos naturais que desempenham importantes funções nos organismos vivos, entre as quais regulação fisiológica, controlo hormonal (onde se englobam a testosterona, progesterona, aldosterona, etc.), entre outros. Os esteroides estão presentes principalmente em animais, plantas e fungos.¹

Todos eles contêm um núcleo base formado por quatro anéis (A, B, C e D), denominado ciclopentanoperhidrofenantreno (Figura 1.1).

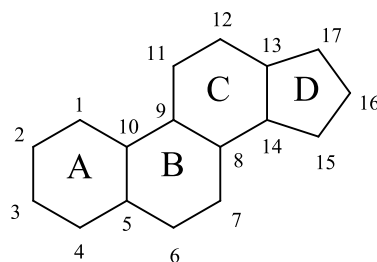


Figura 1.1 - Núcleo esteroide e respetiva numeração dos carbonos.

Consoante o número de carbonos adicionais a este núcleo base, concretamente, da presença de metilos ligados ao C10 e ao C13 e, principalmente, dos diferentes substituintes ligados ao C17, podemos distinguir diferentes séries de esteroides. Dos compostos usados no presente trabalho, estão presentes representantes da série dos pregnanos, que possuem 21 carbonos, dos androstanos, com 19 carbonos e dos colestanos, de 27 carbonos (figura 1.2).¹

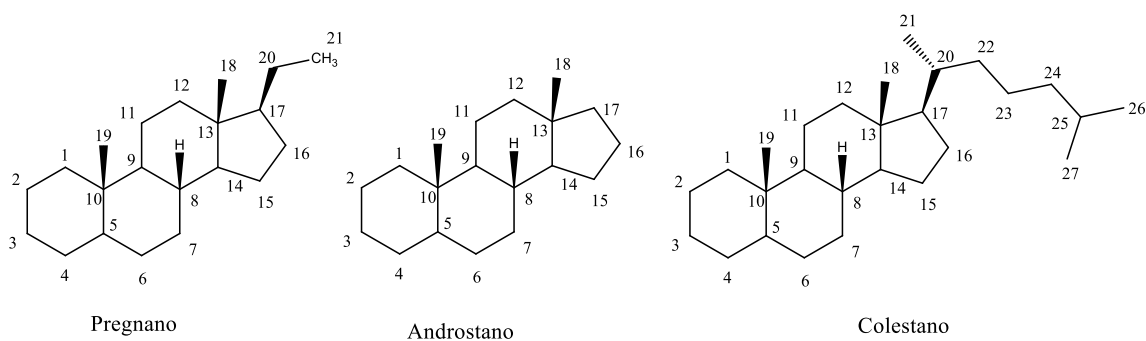


Figura 1.2 - Núcleo base dos pregnanos, androstanos e colestanos, com respetiva numeração.

Outro aspecto estrutural importante dos esteroides é a sua configuração tridimensional e os vários carbonos quirais. Neste ponto, foi definido que os grupos de substituintes abaixo do plano definido pelos anéis fundidos são denominados α e aqueles que estão acima, no mesmo plano em que existem os metilos angulares ligados aos C10 e C13, são designados β (Figura 1.2).

Nesta classe de compostos, pode dar-se um destaque importante a esteroides que são isolados das plantas (fitoesteroides), principalmente à diosgenina e o estigmasterol (Figura 1.3), uma vez que grande parte dos fármacos esteroides usados atualmente na clínica são obtidos por semissíntese a partir destas duas moléculas.² Além disso, estes núcleos esteroides espirostanos e estigmastanos funcionalizados estão também associados a diversas atividades biológicas.

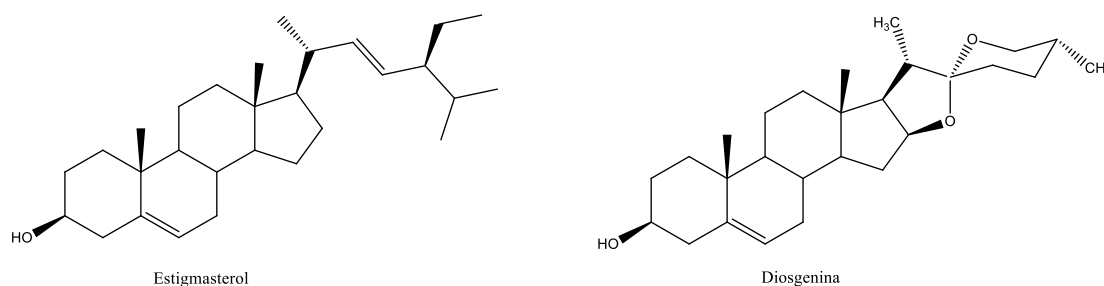


Figura 1.3 - Estrutura química do estigmasterol e da diosgenina.

1.1.2. Biossíntese e relevância fisiopatológica e farmacológica dos esteroides

A biossíntese dos esteroides presentes no nosso organismo tem como precursor o colesterol. Numa primeira fase deste processo ocorre a formação da pregnenolona, pela clivagem oxidativa da cadeia lateral em C17 do colesterol, nas glândulas suprarrenais. Posteriormente, a partir da pregnenolona são formadas grande parte das moléculas esteroides com atividade biológica: mineralocorticoides (ex: aldosterona), glucocorticoides (ex: hidrocortisona) e androgénios (ex: testosterona).

O uso farmacológico mais disseminado dos esteroides baseia-se nas suas propriedades anti-inflamatórias, associadas à inibição da fosfolipase A_2 , pela estimulação da lipocortina, na “cascata inflamatória”.¹ Outras moléculas com núcleo esteroides são utilizadas, por exemplo, no tratamento de neoplasias hormono-dependentes, como os inibidores da aromatase ou da 5α -reductase no tratamento da neoplasia da mama ou na hiperplasia benigna da próstata, respetivamente.^{1,3}

Assim, a presença de diferentes grupos substituintes do núcleo esteroide está associada a modificações da sua ação farmacológica. Deste modo, a grande variedade de efeitos farmacológicos a que estão associados os esteroides, faz com que atualmente se continue a

verificar uma intensa investigação por novas modificações, nomeadamente por introdução de heterociclos, que apresentem novas e/ou melhores atividades farmacológicas.

Neste âmbito, um dos objetivos deste estudo foi avaliar se esteroides com grupos funcionais no anel B apresentavam alteração da atividade inibitória da acetilcolinesterase (AChE), da xantina oxidase (XO) e na sua citotoxicidade em diferentes linhas celulares.

1.2. Inibição da Acetilcolinesterase

1.2.1. Importância Terapêutica da inibição da Acetilcolinesterase

A acetilcolina (ACh) é um dos principais neurotransmissores nos animais, estando envolvida na transmissão de sinais e na regulação do sistema nervoso central e periférico. A AChE é a enzima responsável pela hidrólise da ligação éster da acetilcolina, impedindo a sua ação nos seus alvos biológicos.

De forma sintética, o centro ativo da AChE é constituído por quatro locais distintos (Figura 1.4). O primeiro (1) corresponde à tríade catalítica formada por resíduos de serina (Ser), histidina (His) e glutamato (Glu), responsável pelo ataque nucleofílico à ACh. Um segundo local (2) constituído por resíduos de glicina (Gly) e alanina (Ala) que estabelece pontes de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo da ACh, estabilizando o estado de transição. Um terceiro local (3) é formado por resíduos de glutamato e de aminoácidos aromáticos, fenilalanina (Phe) e triptofano (Trp), que estabelecem a ligação ao azoto quaternário, através de interações dos eletrões π dos anéis aromáticos com o catião. Por último, o quarto local (4) é constituído por resíduos de Phe, que aparentam limitar o tamanho dos substratos que entram no local ativo da enzima.⁴

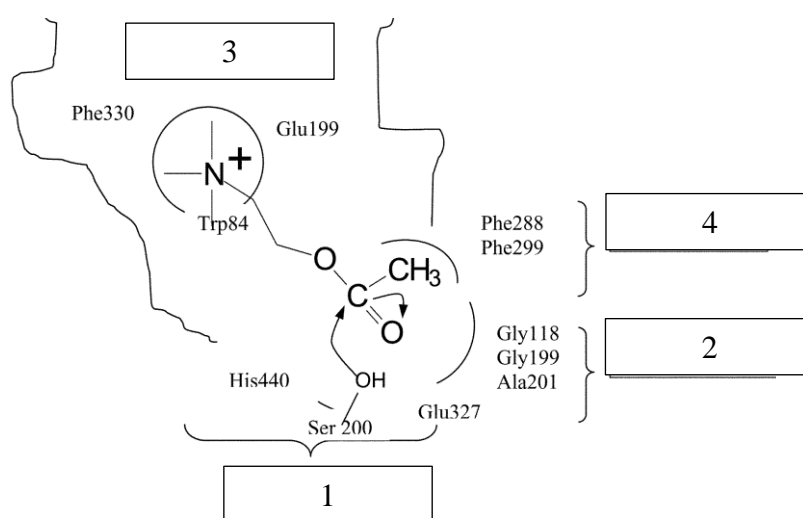


Figura 1.4 - Centro ativo da AChE. (adaptado de Houghton *et al.*).²

A inibição da atividade da AChE, além de ser usada em agentes pesticidas, tem uma relevante importância terapêutica em algumas patologias. Uma das aplicações mais antigas diz respeito ao tratamento do glaucoma, uma vez que o aumento dos níveis de ACh promove a drenagem do humor aquoso, com uma conseqüente redução da pressão intraocular.⁴ Outra das aplicações clínicas é no tratamento da miastenia *gravis*, uma doença autoimune que está associada a fraqueza muscular devido ao bloqueio da transmissão neuromuscular por anticorpos contra os recetores nicotínicos.⁵

Todavia, os inibidores da AChE (AChEI) ganharam especial importância terapêutica desde que a Doença de Alzheimer foi associada a um significativo défice colinérgico (baixos níveis de ACh),⁶ sendo que esta classe de fármacos promove um aumento da transmissão colinérgica pela inibição da enzima. Além disso, estudos mais recentes sugerem que a AChE promove igualmente a deposição de β -amiloide, levando à formação das placas β -amiloide, características das amostras histológicas de doentes com Alzheimer.^{4,7-9} A doença de Alzheimer afeta, nos dias de hoje, aproximadamente, 47 milhões de pessoas em todo o mundo, projetando-se que este número chegue aos 131 milhões em 2050.¹⁰ Deste modo, o desenvolvimento de moléculas com potencial para controlar e/ou impedir a progressão dos sintomas constitui uma prioridade dos investigadores. Sinteticamente, a doença de Alzheimer é uma desordem neurodegenerativa associada a uma perda gradual de memória e comprometimento cognitivo, cujas mudanças patológicas/histologia se caracterizam pela presença extracelular de placas β -amiloide, emaranhados neurofibrilares de proteína tau anormalmente fosforilada e perda de neurónios colinérgicos.⁹

1.2.2. Principais inibidores da acetilcolinesterase

Os AChEI podem ser divididos em dois grandes grupos: os que atravessam a barreira hematoencefálica (BHE) e os que não atravessam a referida barreira. A neostigmina e a piridostigmina (Figura 1.5) são dois inibidores da AChE que, devido ao azoto quaternário presente na sua estrutura, têm dificuldade em atravessar a BHE. Contudo, esta característica torna vantajosa a sua utilização no tratamento da miastenia *gravis*, garantido assim que atuem apenas no sistema nervoso periférico.⁴

Por outro lado, os inibidores da AChE úteis na doença de Alzheimer deverão ultrapassar eficazmente a BHE. A tacrina (Figura 1.5) é um AChEI que atravessa a BHE, e foi a primeira molécula a ser aprovada para o tratamento da doença de Alzheimer. Porém, dada à sua hepatotoxicidade foi retirada do mercado na maioria dos países.^{7,11}

Atualmente encontram-se comercializados em Portugal, para o tratamento da doença de Alzheimer, como inibidores da AChE, o donepezilo, a rivastigmina e a galantamina (Figura 1.5).¹² Estes inibidores têm mostrado resultados positivos no tratamento sintomático das primeiras fases da doença,¹³ com menor potencial hepatotóxico que a tacrina, contudo, a sua

ação nas fases mais avançadas da doença é limitada. Os três fármacos mencionados anteriormente, juntamente com a memantina (antagonista recetores NMDA), constituem o arsenal terapêutico aprovado, atualmente, para o tratamento da Doença de Alzheimer na maioria dos países.

Perante a eficácia limitada dos atuais inibidores da AChE, os eventuais problemas de hepatotoxicidade e outros efeitos secundários e interações medicamentosas, e visto proporcionarem unicamente um tratamento sintomático, continua a existir uma procura contínua por moléculas com maior eficácia, seletividade, menor toxicidade e que proporcionem uma terapêutica eficaz nas fases avançadas da doença. Entre os grupos de moléculas alvos de estudo encontram-se vários esteroides.

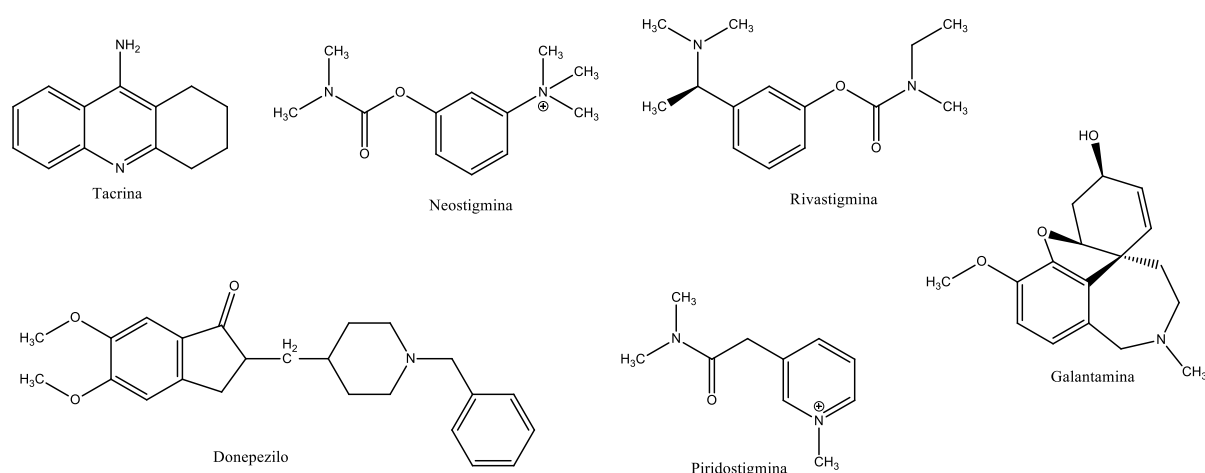


Figura 1.5 - Estruturas dos inibidores da AChE

1.2.3. Esteroides inibidores da acetilcolinesterase

Perante as limitações apresentadas pelos atuais AChEI, muitos investigadores, nos últimos anos, têm-se debruçado sobre compostos esteroides e similares, pretendendo avaliar também a sua potencial atividade inibitória desta enzima.

De facto, vários esteroides naturais isolados de plantas e fungos apresentaram valores de inibição da enzima interessantes.^{14,15} Por outro lado, outros compostos foram obtidos por via sintética/semi-sintética, destacando-se, neste caso, o estudo conduzido por Khan *et al.* que funcionalizaram o núcleo colestano com uma benzotiazepina no anel B (Figura 1.6). Neste estudo, observou-se um valor relevante de inibição da atividade enzimática, $IC_{50}=0,31 \mu M$, idêntico ao obtido para o controlo positivo (neste caso, a tacrina). Além disso, verificou que a presença do grupo acetoxi em C3 aumentou a atividade inibitória do composto.¹⁶

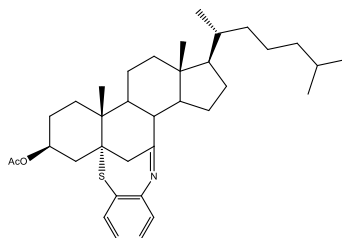


Figura 1.6 - Composto sintetizado por Khan *et al.*¹⁶

Outros esteroides funcionalizados com heterociclos nos anéis A, B ou D, mostraram também resultados interessante na inibição da AChE^{17,18}.

1.3. Inibição da Xantina Oxidase

1.3.1. Importância terapêutica da inibição da xantina oxidase

A XO é a enzima responsável por catalisar as duas últimas reações do metabolismo das purinas no organismo humano. A primeira reação catalisada pela XO consiste na conversão da hipoxantina em xantina, que posteriormente é transformada em ácido úrico (Figura 1.7). Durante este processo são formadas espécies reativas de oxigênio (H_2O_2 e O_2^-).^{19,20}

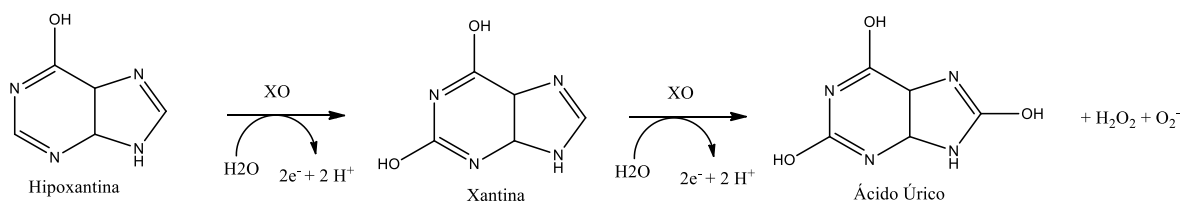


Figura 1.7 - Esquema da reação da Xantina Oxidase (adaptado de Tanta *et al.*).¹⁵

As purinas podem ser obtidas de forma exógena, através da dieta, ou produzidas endogenamente sobretudo pelo fígado e intestino.²⁰

A hiperuricemia é caracterizada por elevados níveis de ácido úrico no sangue. Sendo o ácido úrico um ácido fraco, com $pK_a = 5,8$, a pH fisiológico encontra-se ionizado, sob a forma de urato de sódio. Quando a concentração de ácido úrico no sangue ultrapassa o seu limite de solubilidade (6.8 mg/dL), ocorre a formação cristais de ácido úrico, sob a forma de urato monossódico, que se depositam principalmente nas articulações, desencadeando processos inflamatórios. Esta resposta inflamatória está frequentemente associada a dor e ao inchaço das articulações, e constitui um dos principais sintomas da doença designada por gota.^{19,21}

Assim, os inibidores da XO, ao inibirem a produção de ácido úrico, levam a uma diminuição da sua concentração no sangue, permitindo, assim, um controlo da uricemia e prevenindo episódios de gota.

1.3.2. Principais inibidores da xantina oxidase

Relativamente aos seus inibidores, o alopurinol, um análogo purínico (Figura 1.8), foi o primeiro inibidor da XO a ser usado para o tratamento de hiperuricemia e continua a ser nos dias de hoje o fármaco mais usado na prática clínica.²¹

Além do alopurinol, outro dos fármacos mais usados para o tratamento da hiperuricemia é o febuxostat (Figura 1.8). Este é um inibidor não purínico seletivo para a XO, contendo um grupo tiazole, e que tem apresentado melhores resultados no controlo da hiperuricemia comparativamente ao alopurinol.²²

A descoberta destes inibidores da XO não purínicos impulsionou os investigadores na procura de novas moléculas, com estruturas não purínicas, com potencial inibidor da XO que apresentassem maior eficácia, menos efeitos secundários e menos interações medicamentosas.

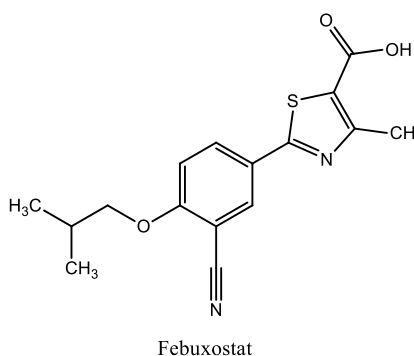
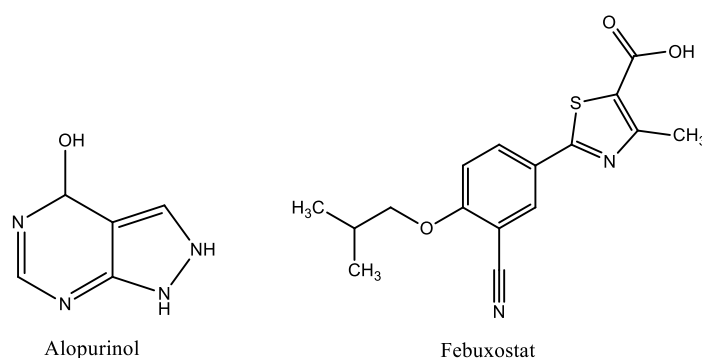


Figura 1.8 - Estrutura do alopurinol e do febuxostat.

Na literatura é praticamente inexistente a informação acerca de esteroides e estruturas análogas com atividade inibitória desta enzima, destacando-se apenas o isolamento de novos compostos lanostanóides a partir de fungos com significativa atividade inibitória da XO, por Lin *et al.*^{23,24}. Adicionalmente, um recente estudo realizado por Zhang *et al.* avaliou a inibição da XO pela dioscina (saponina esteroide, cujo um dos metabolitos resultantes da sua hidrólise é a diosgenina), apresentado uma diminuição nos níveis de ácido úrico nos modelos de animais usados.²⁵

Embora haja pouca informação que fundamente o uso dos esteroides como inibidores da XO, uma vez que o ensaio estava otimizado pelo grupo de investigação, decidiu-se efetuar o ensaio de *screening* dos compostos sintetizados.

2. Objetivos

Os esteroides são um grupo de compostos naturais que desempenham um importante papel no nosso organismo e cujas propriedades farmacológicas dos compostos naturais, semi-sintéticos e sintéticos deste grupo têm sido alvo de interesse pelos investigadores.

Deste modo, o presente trabalho teve como objetivo inicial sintetizar, a partir de 7-oxoesteroides, esteroides funcionalizados no anel B com um anel de pirazolina. Contudo, aplicando as condições reacionais descritas na literatura não se obtiveram os derivados pirazolina, mas sim esteroides com uma hidrazona no anel B.

Dos compostos sintetizados, pretendeu-se avaliar, em comparação com os precursores sintéticos, a sua citotoxicidade *in vitro* em linhas celulares saudáveis e tumorais e a avaliar *in vitro* a sua atividade como inibidores da acetilcolinesterase e da xantina oxidase.

3. Parte Experimental

3.1. Síntese Química

3.1.1. Materiais, Reagentes e Equipamentos

Todos compostos, reagentes e solventes químicos comercialmente disponíveis foram usados tal como recebidos, sem qualquer passo adicional de purificação. A desidroepiandrosterona (DHEA) (99%), o colesterol (95%), o estigmasterol (95%), o acetato de pregnenolona (99%), assim como a *N*-hidroxiftalimida (NHPI, 97%), NaClO₂ (80%) e o anidrido acético (98%) foram adquiridos à *Sigma Aldrich*. Por sua vez, a diosgenina (99%) foi fornecida pela *Alfa Aesar*, o hidrato de hidrazina (64%) pela *Acros Organics*, a 4-dimetilaminopiridina (DMAP, ≥99%) pela *Fluka Analytical* e o ácido acético (99-100%) pela *Chem-Lab*. Os solventes orgânicos (diclorometano, acetato de etilo, éter de petróleo, tetrahidrofurano (THF), etc.) foram adquiridos à *Fisher Scientific* e o metanol à *VWR Chemicals*.

A monitorização das reações foi feita por cromatografia em camada fina (TLC - *Thin Layer Chromatography*), utilizando-se placas comerciais da *Macherey-Nagel GmbH & Co. KG*. As placas foram primeiramente observadas sob luz ultravioleta (UV), a 254 nm, e depois reveladas usando uma solução reveladora constituída por etanol 99,9% e ácido sulfúrico 97% (95:5), seguida de aquecimento a 120 °C. Os eluentes são indicados na proporção v/v de solventes usados. A evaporação dos solventes foi efetuada através de um rotavapor R-215 da *Büchi*.

Os compostos obtidos foram caracterizados por Ressonância Magnética Nuclear de Protão (¹H RMN) e de Carbono 13 (¹³C RMN). Os espectros de ¹H RMN e ¹³C RMN foram obtidos num espectrofotómetro *Bruker Avance* a 400 MHz e 100 MHz, respetivamente, usando clorofórmio deuterado (CDCl₃) como solvente. São apresentados os principais sinais dos esteroides

sintetizados, sendo os dados do espectro de ^1H RMN indicados pela seguinte ordenação: solvente, desvio químico (δ) em partes por milhão (ppm), multiplicidade (usando as abreviaturas: s (singlete), d (duplete), dd (duplo duplete) e m (multiplete), constante de acoplamento (J) em Hz e atribuição da molécula. Os dados do espectro de ^{13}C RMN seguem a seguinte ordem: solvente, desvio químico e carbono respectivo.

3.1.2. Síntese Geral

Como já referido, embora o objetivo inicial deste estudo fosse sintetizar derivados esteroides com um anel de pirazolina, com as condições reacionais usadas obtiveram-se esteroides funcionalizados no anel B com uma hidrazona. Desta forma, a síntese a seguir descrita diz respeito à síntese das hidrazonas (Figura 1.9) e não do anel de pirazolina.

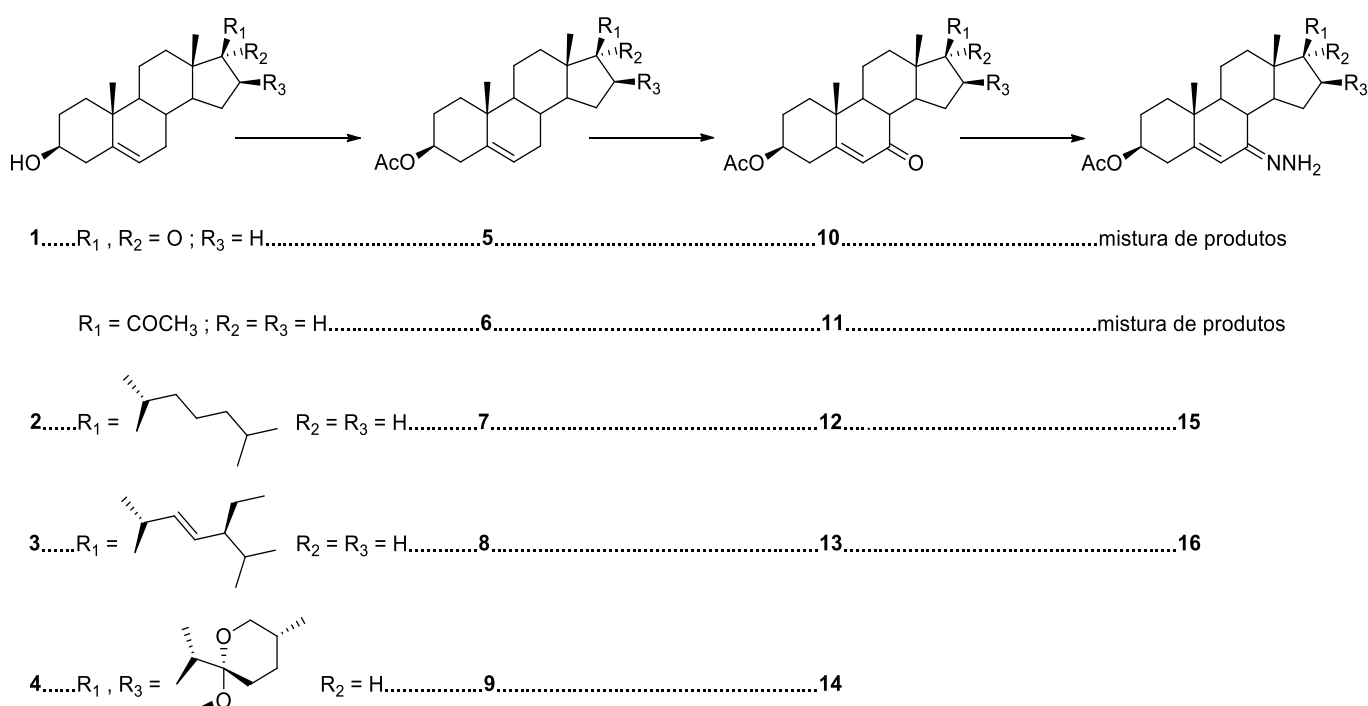


Figura 1.9 - Esquema geral da síntese química e respectiva numeração dos compostos.

3.1.2.1. Acetilação

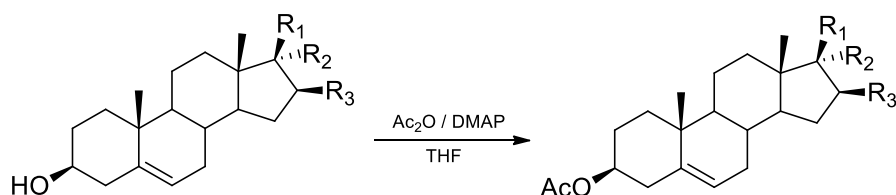


Figura 1.10 - Acetilação dos esteroides.

3.1.2.1.1. Acetilação da Desidroepiandrosterona (DHEA)

Num balão de fundo redondo de 25 ml dissolveu-se a DHEA, **1**, (0,8740g; 3 mmoles) em 16,2 mL de tetrahidrofurano (THF), à temperatura ambiente. De seguida, adicionou-se 1 ml de anidrido acético (Ac₂O) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (0,0224g; 0,2 mmoles). A reação decorreu sob agitação magnética e à temperatura ambiente, durante 1 hora.

A reação foi controlada por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:2), sendo que ao final de 1 hora se verificou o consumo total do substrato e a presença de uma mancha correspondente ao produto com R_f=0,81 (fator de retenção). Parou-se a reação e evaporou-se o solvente da mistura reacional no rotavapor. De seguida, dissolveu-se a mistura obtida em 150 mL de diclorometano (CH₂Cl₂), procedendo-se seguidamente à lavagem, sucessiva, da fase orgânica com solução aquosa de ácido clorídrico a 10% (15 mL), solução saturada de bicarbonato de sódio (15 mL) e com água destilada (2×25 mL). A fase orgânica recuperada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada a vácuo e evaporada no rotavapor (à pressão de vapor do solvente). No final, obteve-se um sólido branco, que foi seco na estufa de vácuo. O produto da reação foi analisado por ¹H RMN e ¹³C RMN, tendo-se confirmado a obtenção do acetato de DHEA (**composto 5**), 0,952g (96%), com base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.²⁶

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,86 (s, 3H, 18-H₃), 1,02 (s, 3H, 19-H₃), 2,01 (s, 3H, CH₃CO), 4,58 (m, 1H, 3α-H), 5,38 (d, J=4,80 Hz, 1H, 6-H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 73,93 (C3), 122,08 (C6), 140,12 (C5), 170,74 (CH₃CO), 220,16 (C17)

3.1.2.1.2. Acetilação do Colesterol

A reação decorreu em condições idênticas às da reação anterior, sendo neste caso o colesterol, **2**, o substrato (1,159g; 3 mmoles). A evolução da reação foi controlada por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:2) tendo-se verificado que houve consumo total do substrato ao fim de 2 horas e a presença de uma mancha com R_f=0,88, correspondente ao produto. O isolamento do produto foi efetuado de forma semelhante ao descrito para a reação anterior e obteve-se um sólido branco, que foi seco na estufa de vácuo. O produto foi analisado por ¹H RMN e ¹³C RMN, tendo-se confirmado a obtenção do acetato de colesterilo (**composto 7**), 1,241g (96%), com base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.²⁷

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,61 (s, 3H, 18-H₃), 0,79 (dd, J₁= 6,56 Hz; J₂ = 1,76 Hz, 6H, 26-H₃, 27-H₃), 0,84 (d, J= 6,40, 3H, 21-H₃), 0,95 (s, 3H, 19-H₃), 1,96 (s, 3H, CH₃CO), 4,53 (m, 1H, 3α-H), 5,31 (d, J=4,80 Hz, 1H, 6-H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 73,98 (C3), 122,83 (C6), 139,52 (C5), 170,63 (CH₃CO)

3.1.2.1.3. Acetilação do Estigmasterol

As condições reacionais foram idênticas às da reação descrita no ponto 3.1.2.1.1, constituindo o estigmasterol, **3**, (1,303g; 3 mmoles) o substrato desta reação. Verificou-se, através da TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:3), que a reação estava completa após 3 horas, observando-se uma mancha com $R_f=0,91$, correspondente ao produto. Efetuou-se o isolamento do produto de forma similar à reação 3.1.2.1.1 tendo-se obtido um sólido, branco, que foi seco na estufa de vácuo. O produto foi analisado por ^1H RMN e ^{13}C RMN, confirmando-se a obtenção do acetato de estigmasterilo (**composto 8**), 1,248g (91%), com base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.²⁸

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,63 (s, 3H, 18- H_3), 0,72-0,78 (m, 9H, 26- H_3 , 27- H_3 e 29- H_3), 0,95 (m, 6H, 19- H_3 e 21- H_3), 1,96 (s, 3H, CH_3CO), 4,53 (m, 1H, 3 α -H), 4,91-5,11 (m, 2H, 22-H e 23-H), 5,30 (d, $J=3,76$ Hz, 1H, 6-H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): 74,06 (C3), 122,74 (C6), 129,50, 138,34 e 139,84 (C23, C22 e C5), 170,67 (CH_3CO)

3.1.2.1.4. Acetilação da Diosgenina

A reação efetuou-se em condições similares à reação 3.1.2.1.1, sendo neste caso a diosgenina, **4**, (0,6219g; 1,5 mmoles) o composto a acetilar. A reação foi controlada por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:3), constando-se que o substrato foi completamente consumido após 8h e revelando-se uma mancha com $R_f=0,90$, correspondente ao produto. Procedeu-se ao isolamento do mesmo de forma similar à reação 3.1.2.1.1, obtendo-se um sólido branco, que foi seco na estufa de vácuo. O produto foi analisado por ^1H RMN confirmando-se a obtenção do acetato de diosgenina (**composto 9**), 0,630g (92%), com base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.²⁹

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,71-0,73 (m, 6H, 18- H_3 e 27- H_3), 0,90 (d, $J=6,96$, 3H, 21- H_3), 0,97 (s, 3H, 19- H_3), 1,96 (s, 3H, CH_3CO), 3,28-3,43 (m, 2H, 26-H), 4,34 (q, $J=8,16$ Hz, 1H, 16-H), 4,53 (m, 1H, 3 α -H), 5,30 (d, $J=5,20$ Hz, 1H, 6-H)

3.1.2.2. Oxidação Alílica

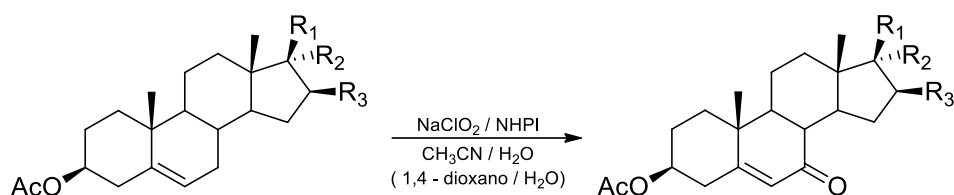


Figura 1.11 - Oxidação alílica dos compostos acetilados.

3.1.2.2.1. Oxidação Alílica do Acetato de DHEA

Num balão de fundo redondo de 50 ml, dissolveu-se acetato de DHEA, **5**, (0,3305g; 1 mmole), proveniente da reação 3.1.2.1.1, em acetonitrilo/água (3:1) (16 mL). À mistura reacional, previamente estabilizada a uma temperatura de 50°C, adicionou-se lentamente NaClO₂ (0,1696g; 1,5 mmoles) e NHPI (0,0168g; 0,1 mmole), deixando-se a reação decorrer, sob agitação magnética, a 50°C, durante 12 horas.

Através do controlo por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:1), após 12 horas de reação, constatou-se a presença de uma mancha de R_f=0,66, com forte absorção UV e com cor alaranjada (após aquecimento) correspondente ao produto, e alguns vestígios de produtos secundários.

A reação foi parada e a mistura reacional foi colocada, sob agitação, em contacto com uma solução aquosa de sulfito de sódio a 10 % (40 ml), durante 3 horas, à temperatura ambiente. Seguidamente efetuou-se uma extração líquido-líquido com acetato de etilo (3×50 mL), procedendo-se posteriormente à lavagem, sucessiva, da fase orgânica com solução saturada de bicarbonato de sódio (25 mL) e água destilada (25 mL). A fase orgânica recuperada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada a vácuo e evaporada até à secura no rotavapor. Após secagem na estufa de vácuo, obteve-se um sólido branco amarelado, correspondente a um rendimento de 68% (0,2350g) de produto bruto.

Por último, dada a cor amarelada do produto, fez a recristalização do mesmo em metanol, obtendo-se cristais brancos, de grandes dimensões, com um rendimento de 40% (0,138g). Os cristais finais foram analisados por ¹H RMN e ¹³C RMN, confirmando-se a obtenção do produto oxidado, acetato de 7-oxodesidroepiandrosterona (**composto 10**), tendo por base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.³⁰

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,83 (s, 3H, 18-H₃), 1,17 (s, 3H, 19-H₃), 1,99 (s, 3H, CH₃CO), 4,58 (m, 1H, 3α-H), 5,38 (d, J=1,80 Hz, 1H, 6-H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 73,93 (C3), 122,08 (C6), 140,12 (C5), 170,74 (CH₃CO), 220,18 (C17)

3.1.2.2.2. Oxidação Alílica do Acetato de Pregnenolona

A reação foi realizada em condições idênticas às da reação descrita no ponto 3.1.2.2.1., sendo o acetato de pregnenolona, **6**, (*Sigma Aldrich*) (0,3621g; 1 mmole) o substrato. O progresso da reação foi monitorizado por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:2), verificando-se, após 20 h, a presença de uma mancha alaranjada com $R_f=0,61$, correspondente ao produto e que o substrato tinha sido praticamente todo consumido. O isolamento foi efetuado de forma idêntica à reação 3.1.2.2.1, obtendo-se um sólido branco com rendimento de produto bruto, aproximadamente, de 73% (0,2745g).

Procedeu-se, seguidamente, à recristalização do produto obtido com metanol, formando-se cristais brancos de grandes dimensões, após vários dias no frio, com um rendimento de 44 % (0,166g). Os cristais finais foram analisados por ^1H RMN e ^{13}C RMN, confirmando-se a obtenção do acetato de 7-oxopregnenolona (**composto 11**), tendo por base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.³⁰

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,59 (s, 3H, 18- H_3), 1,15 (s, 3H, 19- H_3), 1,99 (s, 3H, CH_3CO), 2,06 (s, 3H, 21- H_3), 4,65 (m, 1H, 3 α -H), 5,65 (d, $J=1,80$ Hz, 1H, 6-H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): 72,32 (C3), 126,69 (C6), 164,60 (C5), 170,34 (CH_3CO), 201,26 (C7) 209,74 (C 20)

3.1.2.2.3. Oxidação Alílica do Acetato de Colesterilo

A reação efetuou-se em condições similares às da reação descrita no ponto 3.1.2.2.1, mas utilizou-se uma mistura de 1,4 - dioxano/água (6:1) (14 mL) como solvente, para o acetato de colesterilo, **7**, (0,2256g; 0,5 mmoles), obtido na reação 3.1.2.1.2.

O controlo por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:5) revelou a presença de uma mancha alaranjada-acastanhada com $R_f=0,68$, correspondente ao produto, vestígios de produtos secundários e de substrato, após 50h de reação. O isolamento foi realizado de forma idêntica à reação 3.1.2.2.1, obtendo-se um sólido branco amarelado com rendimento de produto bruto, aproximadamente, de 60% (0,1325g).

De seguida, procedeu-se à recristalização do produto obtido com metanol, formando-se um sólido branco, com um rendimento de 36% (0,0811g). O produto final foi analisado por ^1H RMN e ^{13}C RMN, confirmando-se a obtenção do acetato de 7-oxocolesterilo (**composto 12**), tendo por base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.³⁰

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,61 (s, 3H, 18- H_3), 0,79 (dd, $J_1= 6,64$ Hz; $J_2 = 2,60$ Hz, 6H, 26- H_3 , 27- H_3), 0,85 (d, $J= 6,64$, 3H, 21- H_3), 1,14 (s, 3H, 19- H_3), 1,99 (s, 3H, CH_3CO), 4,65 (m, 1H, 3 α -H), 5,63 (d, $J=1,76$ Hz, 1H, 6-H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): 72,28 (C3), 126,59 (C6), 163,10 (C5), 170,13 (CH_3CO), 202,04 (C7)

3.1.2.2.4. Oxidação Alílica do Acetato de Estigmasterilo

A reação decorreu em condições semelhantes às da reação 3.1.2.2.1, porém com o substrato acetato de estigmasterilo, **8**, (0,2273g; 0,5 mmoles), obtido da reação 3.1.2.1.3, que foi dissolvido em 1,4 - dioxano/água (6:1) (21 mL). Adicionou-se à mistura reacional, previamente estabilizada a 50°C, NaClO₂ (0,2544g; 2,25 mmoles) e NHPI (0,0126g; 0,075 mmoles).

A reação foi monitorizada por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:5), verificando-se, após 96h, a presença de uma mancha alaranjada-acastanhada com R_f=0,68, correspondente ao produto, e vestígios de substrato e de produtos secundários. O isolamento foi realizado de forma idêntica ao descrito na secção 3.1.2.2.1, tendo-se obtido um sólido branco amarelado com rendimento de produto bruto, aproximadamente, de 84 % (0,1976g).

Recristalizou-se, seguidamente, o produto obtido com metanol, formando-se um sólido branco com rendimento de 65% (0,154g). Este produto foi analisado por ¹H RMN e ¹³C RMN, confirmando-se a obtenção do acetato de 7-oxoestigmasterilo (**composto 13**), tendo por base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.³¹

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): 0,63 (s, 3H, 18-H₃), 0,72-0,79 (m, 9H, 26-H₃, 27-H₃ e 29-H₃), 0,96 (d, J=7,56 Hz, 3H, 21-H₃), 1,14 (s, 3H, 19-H₃), 1,98 (s, 3H, CH₃CO), 4,64 (m, 1H, 3α-H), 4,92-5,14 (m, 2H, 22-H e 23-H), 5,63 (d, J=1,72 Hz, 1H, 6-H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz): 72,57 (C3), 127,19 (C6), 130,18 e 138,16 (C23 e C22), 163,60 (C5), 170,59 (CH₃CO), 202,01 (C7)

3.1.2.2.5. Oxidação Alílica do Acetato de Diosgenina

A reação realizou-se em condições idênticas às da reação 3.1.2.2.1, tendo-se dissolvido o acetato de diosgenina, **9**, (0,2283g; 0,5 mmoles) proveniente da reação 3.1.2.1.4, em 1,4 - dioxano/água (7:1) (16 mL). Adicionou-se à mistura reacional, previamente estabilizada a 50°C, NaClO₂ (0,2544g; 2,25 mmoles) e NHPI (0,0252g; 0,150 mmoles).

Através do controlo por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:3), verificou-se, após 96 horas de reação, a presença da mancha alaranjada com R_f=0,73, correspondente ao produto, e vestígios de substrato e produtos secundários. O isolamento foi realizado de forma idêntica à reação descrita na secção 3.1.2.2.1, obtendo-se um óleo com tonalidade rosa.

De seguida, procedeu-se a recristalização com metanol, formando-se um sólido branco com rendimento de 56% (0,132g). O produto da reação foi por ¹H RMN e ¹³C RMN, confirmando-se a obtenção do acetato de 7-oxo-diosgenina (**composto 14**), tendo por base os dados espectrais descritos para este composto na literatura.³²

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,76-0,77 (m, 6H, 18- H_3 e 27- H_3), 0,95 (d, $J=6,8$, 3H, 21- H_3), 1,20 (s, 3H, 19- H_3), 2,02 (s, 3H, CH_3CO), 3,33-3,46 (m, 2H, 26-H), 4,44 (q, $J=8,00$ Hz, 1H, 16-H), 4,68 (m, 1H, 3 α -H), 5,68 (s, 1H, 6-H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): 66,99 (C 26), 72,34 (C 3), 81,13 (C 16), 109,40 (C 22), 126,68 (C6), 164,31 (C5), 170,51 (CH_3CO), 201,61 (C7)

3.1.2.3. Síntese de hidrazonas

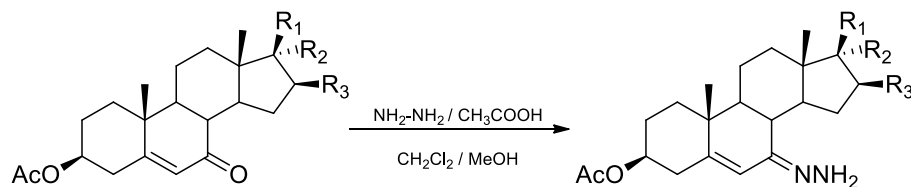


Figura 1.12 - Síntese de hidrazonas a partir dos 7-oxo derivados.

3.1.2.3.1. Hidrazona do acetato de 7-oxo-DHEA

Num balão de fundo redondo de 25 mL dissolveu-se o acetato de 7-oxo-DHEA, **10**, (0,1378g; 0,4 mmoles) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4) (4 mL), a uma temperatura de 39 °C e sob agitação magnética. Após a completa dissolução, adicionou-se hidrato de hidrazina (45 μL ; 0,6 mmoles) e ácido acético (80 μL ; 1,4 mmoles). A reação decorreu a 39 °C, com agitação magnética e durante 4 horas.

A mistura reacional foi monitorizada por TLC (eluente: metanol: acetato de etilo 1:3), verificando-se a presença de uma mancha com $R_f=0,59$ e vestígios de substrato inalterado, após 4 horas.

A reação foi parada e a mistura reacional deixada a evaporar na *hotte*. Depois de evaporada, formou-se um precipitado amarelo. De seguida, dissolveu-se este precipitado em 75 mL de CH_2Cl_2 e procedeu-se à lavagem da fase orgânica com água destilada (2 \times 50 mL). Posteriormente, a fase orgânica recuperada foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada sob vácuo e evaporada no rotavapor. Após secagem na estufa de vácuo, obteve-se um sólido amarelo.

Recristalizou-se, seguidamente, o sólido obtido com *n*-hexano: acetona (1:1), obtendo-se, novamente, um sólido amarelo. Porém, os dados espectrais do ^1H RMN e ^{13}C RMN evidenciaram ter sido formada uma mistura de produtos.

3.1.2.3.2. Hidrazona do acetato de 7-oxopregnenolona

A reação decorreu em condições idênticas à anterior, exceto nas quantidades usadas. Dissolveu-se o acetato de 7-oxopregnenolona, **11**, (0,2979g; 0,8 mmoles) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4) (8 mL),

com posterior adição de hidrato de hidrazina (90 μL ; 1,2 mmoles) e ácido acético (160 μL ; 2,8 mmoles).

A reação foi controlada por TLC (eluente: metanol: acetato de etilo 1:3), denotando-se, após 4 horas, a presença de uma mancha com $R_f=0,70$ e vestígios de produtos secundários e substrato. O isolamento, incluindo a recristalização, foi efetuado de forma semelhante à reação 3.1.2.3.1, obtendo-se, após a recristalização, um sólido amarelo. Os dados espectrais do ^1H RMN e ^{13}C RMN evidenciaram ter sido formada uma mistura de produtos.

3.1.2.3.3. Hidrazona do acetato de 7-oxocolesterilo

As condições reacionais foram similares às da reação 3.1.2.3.1., variando apenas as concentrações usadas. Dissolveu-se o acetato de 7-oxocolesterilo, **12**, (0,2656g; 0,6 mmoles) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4) (6 mL), com posterior adição de hidrato de hidrazina (67,5 μL ; 0,9 mmoles) e ácido acético (120 μL ; 2,1 mmoles).

O controlo da reação foi feito por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:5), observando-se, ao fim de 30 horas, a presença de uma mancha com $R_f=0,88$ e vestígios de produtos secundários e substrato. O isolamento, incluindo a recristalização, foi efetuado de forma semelhante ao descrito na reação 3.1.2.3.1, obtendo-se, após a recristalização, um sólido amarelo com rendimento, aproximadamente, de 96 %. Os dados espectrais do ^1H RMN (Anexo 1.1) e do ^{13}C RMN (Anexo 1.2) permitiram confirmar a obtenção da hidrazona (**composto 15**).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,69 (s, 3H, 18- H_3), 0,84 (dd, $J_1=6,80$ Hz; $J_2=2,00$ Hz, 6H, 26- H_3 , 27- H_3), 0,91 (d, $J=6,40$, 3H, 21- H_3), 1,12 (s, 3H, 19- H_3), 2,03 (s, 3H, CH_3CO), 4,68 (m, 1H, 3 α -H), 6,26 (s, 1H, 6-H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): 73,17 (C3), 117,83 (C6), 152,36 e 159,80 (C5 e C7), 170,62 (CH_3CO)

3.1.2.3.4. Hidrazona do acetato de 7-oxoestigmasterilo

A reação foi realizada em condições similares à reação 3.1.2.3.1, tendo-se, neste caso, dissolvido o acetato de 7-oxoestigmasterilo, **13**, (0,4218g; 0,9 mmoles) em $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4) (10 mL), havendo posterior adição de hidrato de hidrazina (100 μL ; 1,35 mmoles) e ácido acético (180 μL ; 3 mmoles).

O controlo da reação foi feito por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 1:5), revelando-se, ao fim de 31 horas, a presença de uma mancha com $R_f=0,90$ e vestígios de produtos secundários e substrato. O isolamento foi efetuado de forma semelhante ao descrito na secção 3.1.2.3.1, obtendo-se, após a recristalização, um sólido amarelo, com rendimento, aproximadamente, de 89 %. Os dados espectrais do ^1H RMN (Anexo 1.3) e do ^{13}C RMN (Anexo 1.4) permitiram confirmar a obtenção da hidrazona (**composto 16**).

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,70 (s, 3H, 18- H_3), 0,76-0,83 (m, 9H, 26- H_3 , 27- H_3 e 29- H_3), 1,02 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, 21- H_3), 1,11 (s, 3H, 19- H_3), 2,02 (s, 3H, CH_3CO), 4,69 (m, 1H, 3 α -H), 4,96-5,21 (m, 2H, 22-H e 23-H), 6,22 (s, 1H, 6-H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz): 73,15 (C3), 117,71 (C6), 129,43 e 138,55 (C23 e C22), 152,14 e 159,12 (C5 e C7), 170,58 (CH_3CO)

3.2. Avaliação Biológica

3.2.1. Avaliação *in vitro* da citotoxicidade

A citotoxicidade dos compostos sintetizados foi analisada em duas linhas celulares, uma linha de células normais (NHDF, *Normal Human Dermal Fibroblasts*) e uma linha de células tumorais (PC-3), através do ensaio de MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio]³³.

3.2.1.1. Culturas Celulares

A linha celular NHDF é constituída por fibroblastos provenientes da derme de um indivíduo adulto humano saudável. Por sua vez, a linha celular PC-3 (PC, *Prostate Cancer*) é constituída por células da metastização óssea de um adenocarcinoma humano da próstata de grau IV. Ambas as linhas foram adquiridas à American Type Culture Collection (ATCC).

Tanto as células NHDF como as PC-3 foram cultivadas em frascos de cultura de 75 cm^3 em meio RPMI 1640 (RPMI, *Roswell Park Memorial Institute*) da *Sigma Aldrich*, suplementado com 10 % de soro fetal bovino (FBS). Ao meio de cultura das NDHF foi adicionalmente acrescentado 2mM de *L*-glutamina, 10mM de HEPES, 1mM de piruvato de sódio e 1 % da mistura de antibiótico/antimicótico Ab (10,000 U/mL de penicilina G, 100 mg/mL de estreptomicina e 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de anfotericina B). Por sua vez, ao meio de cultura das células PC-3 apenas se adicionou 1 % da mistura de antibióticos Sp (10,000 U/mL de penicilina G e 100 mg/mL de estreptomicina).

Os frascos de cultura com as células foram mantidos numa estufa a 37 °C com atmosfera humidificada e contendo 5% de CO_2 , sendo necessária a renovação do meio de cultura a cada 2-3 dias. Quando as células atingiam uma confluência de 90-95%, procedia-se à sua transferência para outros frascos de cultura ou eram semeadas em placas de 96 poços (VWR) para a realização dos ensaios de MTT. Para a execução destes dois processos, uma vez que se tratam de linhas celulares aderentes, as células eram desaderidas do fundo das caixas com uma solução de tripsina 0,5 g/L em 0,02 g/L de EDTA (tripsinização). Aquando da sementeira para a posterior realização dos ensaios de MTT, era feita a contagem das células em câmaras de *Neubauer*, usando-se o corante *trypan-blue*, e diluíam-se num volume de meio de cultura adequado para a concentração que se pretendia semear nas placas de 96 poços (microplacas).

Nos ensaios nas NDHF e nas PC-3, foram usadas células nas passagens 13-17 e nas passagens 31-35, respetivamente.

3.2.1.2. Preparação das soluções de compostos

Para cada composto sintetizado, procedeu-se à preparação de 1,8 mL de uma solução-mãe com concentração de 10 mM ou 1 mM (neste caso, para os compostos 15 e 16, devido à sua solubilidade), através da dissolução dos compostos em dimetilsulfóxido (DMSO) (*Fisher Scientific*). Estas soluções foram armazenadas a 4 °C até à sua utilização.

Os ensaios realizados em ambas as linhas celulares constituíram um *screening* a uma concentração de 10 µM dos compostos sintetizados. Estas soluções foram preparadas a partir de diluições das soluções-mãe com o meio de cultura adequado a cada linha celular.

3.2.1.3. Ensaio de MTT

Para o ensaio de MTT, foram semeadas células nas placas estéreis de 96 poços, colocando-se 100 µl de uma suspensão celular (em meio de cultura) com densidade celular de 2×10^4 células/mL em cada poço da placa. As células foram incubadas durante 48 h a 37°C, para aderirem ao fundo do poço.

Após esta incubação, o meio de cultura inicial foi retirado e adicionou-se 100 µl das soluções dos compostos para o *screening* referido. As células foram expostas aos compostos numa estufa a 37 °C com atmosfera humidificada e contendo 5% de CO₂ durante um período de 72 h. Finalizado este tempo de incubação, a solução dos compostos foi aspirada e as células foram lavadas com 100 µl de uma solução de PBS (*Phosphate Buffer Saline*, pH=7,4, constituída por 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 10 mM Na₂HPO₄ e 1,8 mM KH₂PO₄, dissolvidos em água destilada). Seguidamente, retirou-se a solução de PBS e 100 µL de solução de MTT a 5 mg/mL (preparada em meio de cultura (sem antibiótico e soro) e PBS) foram adicionadas a cada poço. As células foram incubadas durante 4h a 37°C, envolvendo-se as placas em papel de alumínio (dada a fotossensibilidade do MTT).

Após o período de incubação, o meio com o MTT foi aspirado e os cristais de formazano, formados pelas células viáveis foram dissolvidos em 200 µL de DMSO / poço. Os valores da absorvância foram lidos a 570 nm por um espectrofotómetro de microplacas da *BIO-RAD xMark™*.

Cada solução dos compostos foi testada em quadruplicado, em dois ensaios independentes. Usou-se como controlo positivo o 5 - Fluorouracilo (5 - FU). Como controlo negativo foram usadas células que não foram expostas aos compostos, ou seja, apenas foram incubadas com o meio de cultura. O branco corresponde aos valores de absorvância do DMSO. Os resultados foram expressos em percentagem relativa de viabilidade celular (%), assumindo como 100 % a média das absorvâncias do controlo negativo, traduzindo-se na seguinte expressão:

$$\text{Viabilidade celular (\%)} = (A_{\text{composto}} - A_{\text{média do branco}}) / (A_{\text{média do controlo negativo}} - A_{\text{média do branco}}) \times 100$$

3.2.2. Ensaios Enzimáticos *in vitro*

Os compostos sintetizados foram também avaliados, *in vitro*, quanto à sua capacidade de inibição das enzimas XO e AChE.

3.2.2.1. Atividade Inibitória da Xantina Oxidase

3.2.2.1.1. Preparação das soluções

A partir das soluções-mãe de compostos a 10 e 1 mM em DMSO, acima referidas, foram preparadas soluções dos compostos a 50 µM em tampão fosfato de sódio 50 mM (pH=7,4).

Foi também preparado 1 mL de uma solução-mãe de xantina (*Sigma Aldrich*) a 10 mM numa solução aquosa de NaOH (25 mM) e armazenada a 4°C. Posteriormente, procedeu-se à sua diluição com a mesma solução aquosa de NaOH, para se obter uma solução de concentração 420 µM. A enzima XO (40 U/10 mL, *Sigma Aldrich*) foi diluída em tampão fosfato de sódio 50 mM (pH=7,4), para a obtenção de uma solução de 0,1 U/mL.

3.2.2.1.2. Procedimento experimental

A atividade da xantina oxidase foi determinada espectrofotometricamente, através da quantificação da formação de ácido úrico a partir da xantina, de acordo com o método descrito em Figueiredo *et al.* e Zhao *et al.* ^{34,35}.

Para o ensaio, colocaram-se 50 µL da solução de composto (50 µM) e 50 µL da solução de XO (0,1 U/mL) em cada um dos poços de uma microplaca de 96 wells e esta mistura foi incubada durante 5 minutos a 37 °C. De seguida, adicionou-se 150 µL da solução de xantina (420 µM) a cada poço. A mistura resultante foi incubada a 37 °C durante 4 minutos, realizando-se a leitura dos valores de absorvância a 295 nm, a cada minuto, num espectrofotómetro de microplacas da *BIO-RAD xMark™*. A concentração final dos compostos no poço foi de 10 µM.

Cada solução dos compostos foi testada em triplicado, em dois ensaios independentes. Uma solução de alopurinol (*Sigma Aldrich*), a 10 µM e a 30 µM (concentração no poço), foi usada como controlo positivo. Para o controlo negativo substituiu-se o volume da solução de composto apenas por tampão fosfato de sódio 50 mM (pH=7,4). Para cada composto, foi realizado um branco (50 µL da solução do composto e 200 µL de tampão fosfato de sódio 50 mM).

Os resultados foram expressos em percentagem de inibição da XO (%) relativamente aos valores obtidos para o controlo negativo, traduzindo-se na seguinte expressão:

$$\text{Inibição da XO (\%)} = [1 - (A_{\text{composto}} - A_{\text{branco}}) / (A_{\text{média do controlo negativo}} - A_{\text{branco}})] \times 100$$

3.2.2.2. Atividade Inibitória da Acetilcolinesterase

3.2.2.2.1. Preparação das soluções

A partir das soluções-mãe de compostos a 10 e 1 µM em DMSO, anteriormente referidas, foram preparadas soluções de compostos a 100 µM em água Mili-Q.

As solução de ácido 5-5'-ditio-bis-(2-nitrobenzóico) (DTNB) (*Alfa Aesar*) a 3 mM e de iodeto de acetiltiocolina (ATCI) (*Sigma Aldrich*) a 15 mM foram preparadas em tampão fosfato de sódio 0,1 M (pH = 8,0) e EDTA 1 mM. A enzima AChE (149 U/mg, *Sigma Aldrich*) foi dissolvida (0.00030g) em tampão fosfato de sódio 0,1 M (pH = 8,0) e EDTA 1 mM, obtendo-se uma solução de 20 mL com concentração de 0,22 U/mL.

3.2.2.2.2. Procedimento experimental

A atividade inibitória da acetilcolinesterase foi medida espectrofotometricamente, adaptando o método de Ellman ^{5,36-38}.

Numa placa de 96 poços, colocou-se em cada poço 150 µL de tampão fosfato de sódio, 25 µL de DTNB (3 mM), 25 µL da solução de composto (100 µM), e 25 µL da solução de AChE (0,22 U/mL). Esta mistura foi incubada a 25 °C durante 15 minutos. Após a incubação, adicionou-se 25 µL da solução de ATCI (15 mM) e voltou-se a incubar a mistura resultante a 25 °C, lendo-se os valores da absorvância a 405 nm, aos 2 e aos 4 minutos, num espectrofotómetro de microplacas da *BIO-RAD xMark™*. A concentração final dos compostos no poço foi de 10 µM.

Cada solução dos compostos foi testada em triplicado, em dois ensaios independentes. Uma solução de neostigmina a 10 µM (concentração no poço) (*Sigma Aldrich*) foi usada como controlo positivo. Para o controlo negativo substituiu-se o volume da solução de composto por tampão fosfato de sódio 0,1 M (pH = 8,0) e EDTA 1 mM. Para cada composto, foi realizado um branco contendo 25 µL da solução de composto, 200 µL de tampão fosfato de sódio e 25 µL da solução de DTNB. Um controlo adicional foi realizado, sem a solução de composto e sem a enzima, para se avaliar a hidrólise não-enzimática do substrato (CNE - Controlo hidrólise Não-Enzimática).

Os resultados foram expressos em percentagem de inibição da AChE (%) relativamente aos valores obtidos para o controlo negativo, traduzindo-se na seguinte expressão:

$$\text{Inibição da AChE (\%)} = [1 - (A_{\text{composto}} - A_{\text{branco}}) / (A_{\text{média do controlo negativo}} - A_{\text{branco}})] \times 100$$

3.2.2.3. Análise Estatística

Todos os resultados (percentagens de viabilidade celular e de inibição enzimática) são apresentados como média \pm desvio padrão, tendo-se comparado os valores obtidos para cada composto com o respetivo controlo negativo através do Teste *t* de *Student*. Considerou-se que existia uma diferença estatisticamente significativa para valores de $p < 0,05$. O tratamento dos dados, assim como os estudos estatísticos, foram realizados no software *Microsoft Excel 2013*.

4. Resultados e Discussão

4.1. Síntese química

No presente trabalho, o primeiro passo da síntese química desenvolvida (Figura 1.9) consistiu na proteção do OH livre do C-3, através da sua acetilação.

Uma vez que grande parte dos esteroides hidroxilados são comercializados com os OH livres e, tendo em conta que a aquisição do produto já acetilado geralmente é monetariamente menos rentável, este passo assume um papel importante na síntese global. Além disso, a proteção do OH livre garante uma maior seletividade na oxidação a executar no passo seguinte.

Os compostos de partida (1,2,3,4) foram acetilados usando o anidrido acético como agente acetilante e o DMAP como catalisador e obtiveram-se os produtos pretendidos 5, 7, 8 e 9 com bons rendimentos (η) (Tabela 1.1). A sua identidade foi confirmada através dos espectros ^1H RMN e ^{13}C RMN, destacando-se o sinal de um singlete no espetro de protão com um δ , aproximadamente, de 2 ppm, correspondente ao CH_3 do grupo acetilo introduzido pela reação (Figura 1.13).

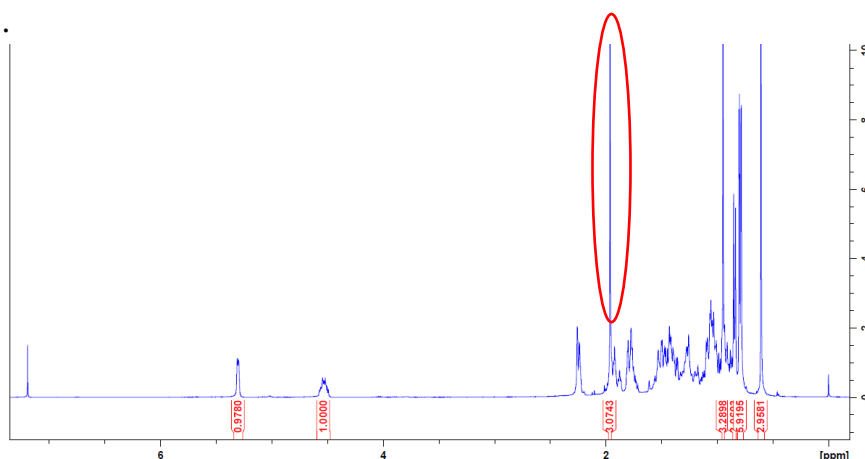


Figura 1.13 - Espectro ^1H RMN do acetato de colesterilo, 7.

As condições reacionais usadas encontram-se detalhadas na Tabela 1. O composto 6, acetato de pregnenolona, foi obtido comercialmente.

Tabela 1.1- Acetilação dos esteroides 1-4 com DMAP/ Ac_2O , a uma temperatura de 25°C .

Substrato (mmoles)	DMAP (mmoles)	THF (mL)	Ac_2O (mL)	Tempo (h)	Produto / η (%)
DHEA (1) /3,0	0,2	16,2	1,0	1	5 / 96
Colesterol (2) /3,0	0,2	16,2	1,0	2	7 / 96
Estigmasterol (3) /3,0	0,2	16,2	1,0	3	8 / 91
Diosgenina (4) /1,5	0,1	8,1	0,5	8	9 / 92

Após a proteção do OH livre dos esteroides estudados, procedeu-se à oxidação alílica das moléculas, usando um sistema oxidante composto pelo NaClO₂ como agente oxidante e o NHPI como catalisador, a uma temperatura de 50°C. Este método de oxidação encontra-se estudado e otimizado pelo grupo de investigação onde estive inserido³⁹. A presença da dupla ligação em C5=C6 e da cetona no C-7 permite a posterior funcionalização do esteroide, constituindo, por isso, os 7-oxoesteroides intermediários sintéticos de extrema importância.

Através das condições reacionais, descritas na tabela 1.2, foram sintetizados os compostos 10-14, tendo-se obtido rendimentos razoáveis após o *work-up* e respetiva secagem (η_w). Porém, dada a tonalidade amarelada apresentada dos produtos e a presença de algumas impurezas detectadas em TLC e também por dados espectrais, optou-se pela sua recristalização. Este processo permitiu obter os compostos puros, mas observou-se um decréscimo considerável no rendimento (η_r). A identificação dos 7-oxo-esteroides foi confirmada com base no R_f (mancha alaranjada) nas TLCs e nos dados espectrais, destacando-se no espectro de ¹H RMN o deslocamento do sinal do próton do C6 de cerca de 5,3 ppm para, aproximadamente, 5,7 ppm (figura 1.14).

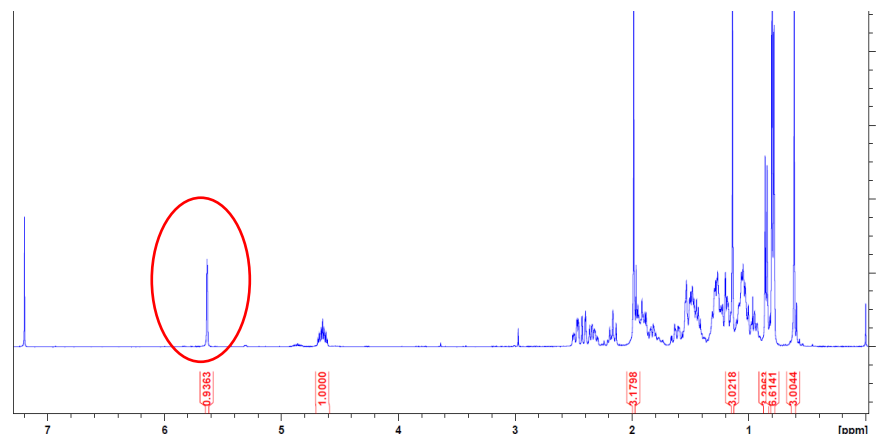


Figura 1.14 - Espectro ¹H RMN do acetato de 7-oxocolesterol, 12.

Tabela 1.2 - Oxidação Alílica dos compostos acetilados com NaClO₂/NHPI, a temperatura 50°C.

Substrato/ mmoles	NaClO ₂ (mmoles)	NHPI (mmoles)	Solvente (v:v)	Tempo (h)	Produto	η_w (%)	η_r (%)
5 / 1,0	1,50	0,100	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	12	10	68	40
6 / 1,0	1,50	0,100	CH ₃ CN/H ₂ O (3:1)	20	11	73	44
7 / 0,5	1,50	0,050	1,4- dioxano/H ₂ O (6:1)	50	12	60	36
8 / 0,5	2,25	0,075	1,4- dioxano/H ₂ O (6:1)	96	13	84	65
9 / 0,5	2,25	0,150	1,4- dioxano/H ₂ O (7:1)	96	14	-	56

η_w - rendimento após *work up* ; η_r - rendimento após recristalização

Uma vez preparados os 7-oxoesteroides, o último passo de síntese tinha como objetivo a funcionalização com um anel de pirazolina no anel B, uma vez que esteroides substituídos com heterociclos no anel B ou D têm demonstrado interessantes propriedades farmacológicas, nomeadamente como inibidores de AChE ^{16,40-44}.

Deste modo, tendo-se obtido com sucesso, no grupo de investigação, esteroides funcionalizados no anel D com um grupo pirazolina, seguindo as condições reacionais descritas por Singh *et al.* ⁴² (Figura 1.15), decidiu-se tentar obter esteroides com pirazolininas no anel B.

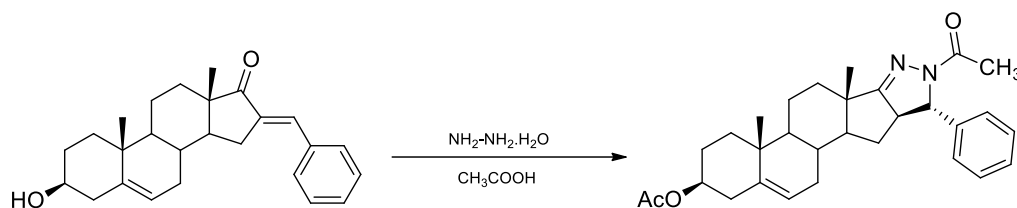


Figura 1.15 - Síntese da pirazolina no anel D.

Considerando as condições descritas por Singh *et al.* e Shamsuzzaman *et al.* ^{40,42} a primeira tentativa para a inserção do anel de pirazolina no anel B fez-se usando hidrato de hidrazina e dissolvendo o substrato em diclorometano/metanol (Figura 1.16) em condições não ácidas (não descrito no procedimento experimental). Contudo, embora as TLCs tenham revelado consumo do substrato, os dados espectrais evidenciaram uma mistura de produtos.

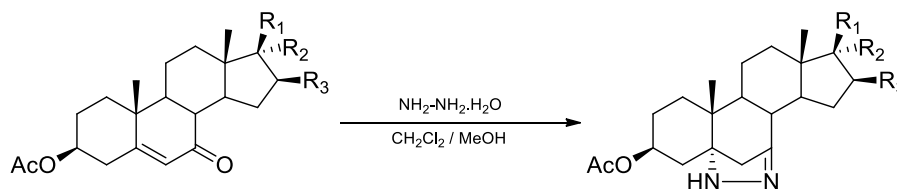


Figura 1.16 - Síntese do anel de pirazolina, não usando ácido acético.

Posteriormente, considerando o insucesso da primeira tentativa e os resultados obtidos com sucesso no grupo de investigação na preparação da pirazolina no anel D (Figura 1.15), adicionou-se o ácido acético à reação. Todavia, apesar de em todos os casos se terem obtido precipitados amarelos homogêneos, após análise dos dados de RMN, verificou-se que os compostos obtidos por esta reação não corresponderam aos produtos esperados. No caso da reação dos substratos **10** e **11**, a análise dos dados espectrais revelou que o precipitado era uma mistura de produtos. Relativamente à reação com os substratos **12** e **13**, sintetizaram-se os compostos puros **15** e **16**, mas o produto obtido não foi uma pirazolina, mas sim uma hidrazona. O rendimento destes compostos, após a recristalização, foi bastante satisfatório (96 % e 89 %, respetivamente).

No espetro de ¹H RMN dos compostos **15** e **16**, a alteração mais significativa foi a deslocação do sinal associado ao próton do C6 de 5,7 ppm para, aproximadamente, 6,2 ppm, coincidindo com os sinais descritos para hidrazonas similares na literatura (Figura 1.17). ⁴⁵

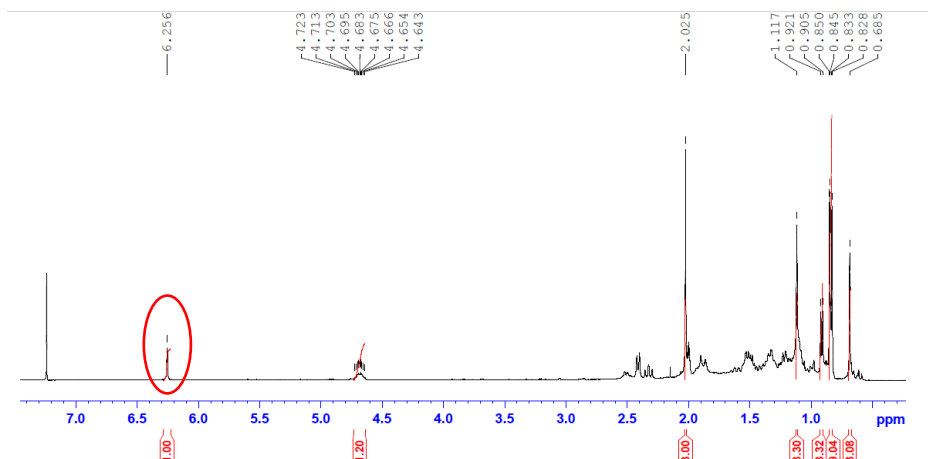


Figura 1.17 - Espectro ^1H RMN da hidrazona do acetato de 7-oxocholesterilo, **15**.

As condições reacionais usadas para a síntese das hidrazonas encontram-se descritas na tabela 1.3.

Tabela 1.3 - Síntese de Hidrazonas com $\text{NH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{COOH}$, a temperatura de 39°C .

Substrato (mmole)	$\text{NH}_2\text{-NH}_2$ (mmole)	CH_3COOH (μL)	Solvente (v:v)	Tempo (h)	Produto	η_r (%)
10 /0,4	0,6	80	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4)	4	--	-- ^a
11 /0,8	1,2	160	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4)	3	--	-- ^a
12 /0,6	0,9	120	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4)	30	15	96
13 /0,9	1,35	180	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:4)	31	16	89

^a mistura de produtos

A obtenção de mistura de produtos partindo dos compostos **12** e **13** pode estar relacionada com a presença de outros carbonilos na molécula (no C17 do androstano e no C20 do pregnano), além da cetona no C7 introduzida pela oxidação alílica.

As hidrazonas obtidas neste estudo aparentam ser intermediários da síntese das pirazolinhas pretendidas, corroborando, assim, o possível mecanismo da reação descrita por Shamsuzzaman *et al.*⁴⁰ (Anexo 1.5) para a síntese do anel de pirazolina em esteroides. A substituição do ácido acético pelo cloreto de acetilo na reação anterior poderá permitir a síntese do heterocíclico⁴⁰, constituindo estas umas das abordagens futuras a serem desenvolvidas.

O composto **14**, acetato de 7-oxidiosgenina, não foi usado como substrato para esta reação, visto que não foram obtidas quantidades de composto puro suficientes nos passos sintéticos anteriores.

4.2. Avaliação Biológica

4.2.1. Avaliação da citotoxicidade

A avaliação *in vitro* da citotoxicidade dos compostos sintetizados foi realizada através do método de MTT, que constitui um ensaio colorimétrico, que permite determinar a viabilidade celular relativa através da leitura de absorvância a 570 nm.³³ O ensaio baseia-se na capacidade de as células viáveis, devido à presença da enzima mitocondrial succinato desidrogenase, serem capazes de reduzir o MTT a cristais de formazano. Estes cristais têm uma coloração roxa que, após dissolução em DMSO, pode ser determinada por um espectrofotómetro, a 570 nm. Assim sendo, a absorvância a 570 nm é proporcional aos cristais de formazano formados, o que, por sua vez, e considera proporcional ao número de células viáveis.

Este ensaio foi realizado em duas linhas celulares: NHDF e PC-3. Na primeira linha pretendia-se avaliar a citotoxicidade dos compostos para as células saudáveis. Por outro lado, dado que há esteroides com atividades anti-tumorais³ e alguns derivados heterocíclicos têm apresentado resultados interessantes nesse âmbito^{40,44}, testou-se o potencial anti-tumoral dos compostos nas células tumorais PC-3. O 5-FU foi usado como controlo positivo, sendo este um fármaco citotóxico usado na prática clínica. Os resultados foram expressos em percentagem de viabilidade celular relativamente aos valores do controlo negativo.

No presente estudo foi efetuado um *screening* a uma concentração de 10 µM dos compostos. Os resultados obtidos para cada um das linhas celulares estão apresentados na Figura 1.18.

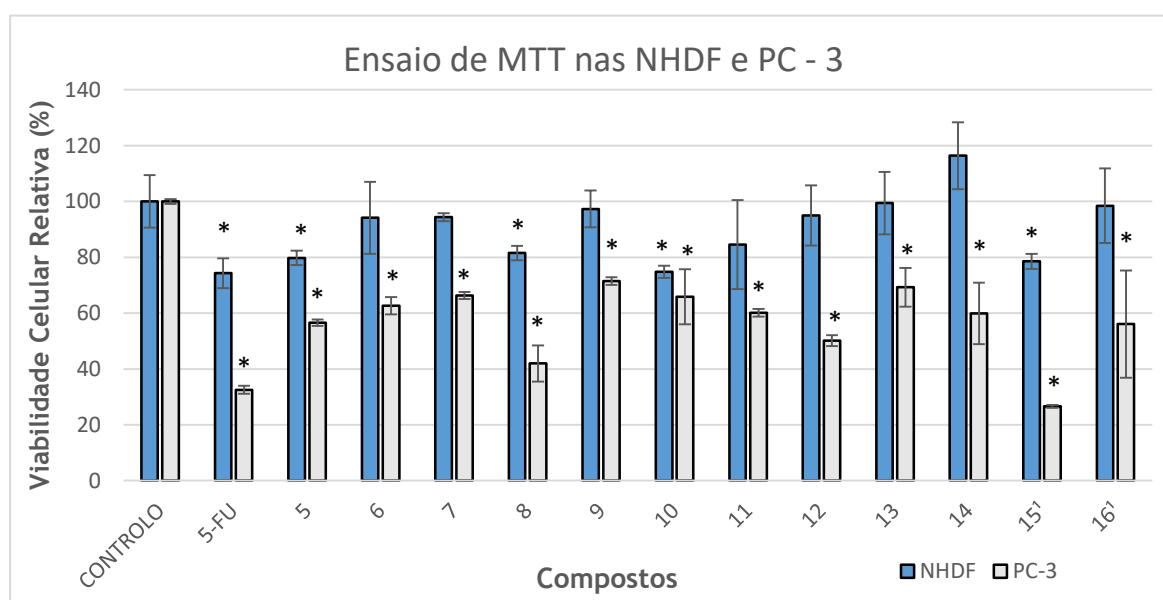


Figura 1.18 - Viabilidade celular relativa das células NHDF e PC-3, após exposição de 72 h a uma concentração de 10 µM dos compostos. Os resultados são apresentados como média ± desvio padrão. O 5-Fluorouracilo (5-FU) foi usado com controlo positivo. *p < 0,05 em relação ao controlo negativo (Teste *t-studentStudent*). ¹Concentração de 11,2 µM (15) e 11,1 µM (16).

Perante o imprevisto de o espectrómetro de RMN *Bruker Avance* estar em reparações durante a elaboração do presente estudo, a concentração dos compostos **15** e **16** foi calculada assumindo que se tinha obtido o anel de pirazolina. Deste modo, uma vez que se trata de hidrazonas, a concentração real testada destes compostos foi de 11,2 e 11,1 μM , respetivamente. Esta discrepância esteve presente em todos os ensaios efetuados, porém, considerou-se que esta diferença não tenha tido uma influência significativa nos resultados obtidos.

Através da análise dos dados e numa primeira abordagem, verificamos que existe uma seletividade da citotoxicidade dos compostos para as células tumorais em detrimento das células saudáveis (Figura 1.18).

Analisando os resultados correspondentes ao ensaio nas células NDHF, constatou-se que quase todos os compostos levaram a uma viabilidade celular idêntica à do controlo negativo. Os compostos **5**, **8**, **10** e **15** constituem as exceções, uma vez diferiram significativamente do controlo e cujo valor da viabilidade celular observado é idêntico ao obtido para o 5-FU (embora a viabilidade celular relativa não seja inferior a 75%, mesmo para o 5-FU). Por sua vez, o composto **14** aparenta ter estimulado a proliferação celular, tendo em conta que apresentou um valor de viabilidade celular relativa acima de 100 %.

Relativamente aos resultados para nas células PC-3, os compostos em estudo apresentaram dados interessantes no que concerne a diminuição geral da viabilidade celular, uma vez que todos eles diferiram significativamente do observado no grupo do controlo. Destes, destacam-se os compostos **8**, **12** e **15** que levaram uma citotoxicidade inferior a 50 %, realçando-se o composto **15**, cuja diminuição da viabilidade celular foi inclusive inferior à do 5-FU.

De uma maneira geral, o composto que originou maior citotoxicidade foi o **15**, o qual possui como substituinte uma hidrazona no anel B. Comparativamente ao composto não substituído correspondente (**12**), a inserção da hidrazona levou a um aumento considerável da sua citotoxicidade. Relativamente aos compostos **13** e **16**, verificou-se igualmente que a hidrazona parece conferir um aumento da citotoxicidade, embora a oxidação no C7 tenha reduzido a atividade citotóxica do composto **13** relativamente ao seu precursor (**8**).

Deste modo, a introdução de uma hidrazona (e eventuais heterociclos) no anel B dos esteroides aparenta ter um potencial citotóxico interessante. Porém, mais estudos são necessários desenvolver, começando pela avaliação da citotoxicidade a diferentes concentrações dos compostos (nomeadamente os que apresentaram valores de viabilidade inferiores a 50 %), para que seja possível determinar a concentração necessária para que o composto exerça 50 % do seu efeito máximo (IC_{50}).

4.2.2. Ensaio de inibição da Xantina Oxidase

A avaliação da atividade inibitória da enzima XO por parte dos compostos sintetizados foi também determinada espectrofotometricamente, através da medição do ácido úrico formado, a um comprimento de onda de 295 nm.

Na literatura é praticamente inexistente a informação de esteroides inibidores da XO, porém, uma vez que este ensaio estava estudado e otimizado pelo grupo de investigação ³⁴, efetuou-se um *screening* dos compostos a concentração de 10 μM para se determinar qual o potencial dos mesmos para inibir esta enzima.

Como controlos positivos, foram usadas duas soluções de alopurinol, uma a 10 μM e outra a 30 μM . A concentração de 30 μM serviu apenas com referência, uma vez o ensaio otimizado usava essa concentração. Os resultados foram expressos em percentagem da inibição da enzima relativamente aos valores obtidos no controlo negativo.

A Figura 1.19 apresenta os resultados obtidos, após os 4 minutos de ensaio enzimático.

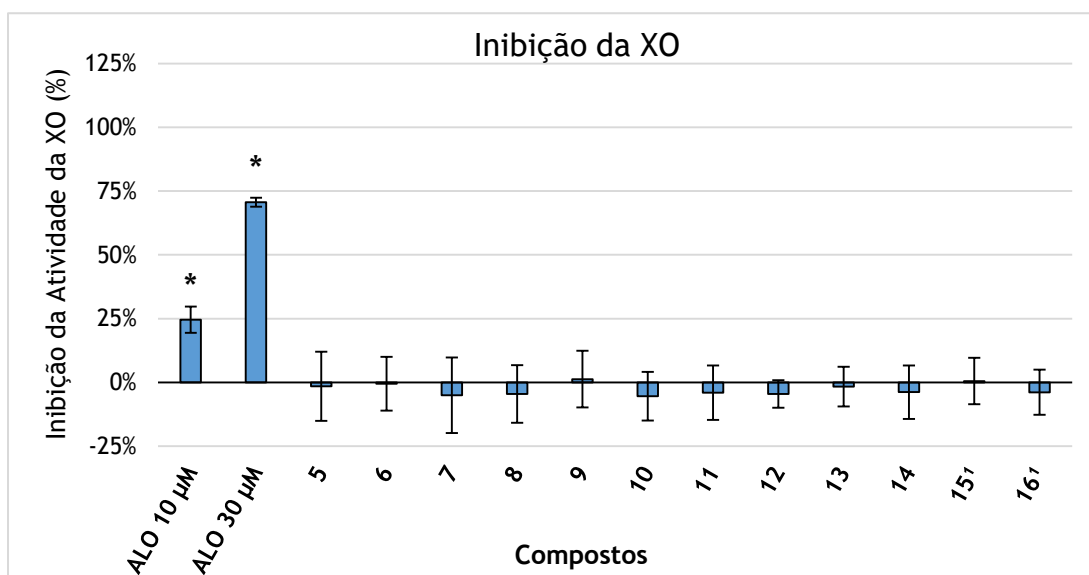


Figura 1.19 - Inibição relativa da atividade da XO por parte dos compostos a uma concentração de 10 μM . Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão. O alopurinol a 10 e a 30 μM (ALO) foi usado com controlo positivo. * $p < 0,05$ em relação ao controlo negativo (Teste *t-student*). ¹Concentração de 11,2 μM (15) e 11,1 μM (16).

Da análise do gráfico, verificamos que os compostos sintetizados não parecem apresentar atividade inibitória da XO, o que acaba por confirmar o facto de praticamente não se encontrarem esteroides com esta atividade descritos na literatura.

4.2.3. Ensaio de inibição da Acetilcolinesterase

A inibição da AChE pelos compostos sintetizados foi avaliada através do método de Ellman³⁶, com algumas modificações^{5,37,38}.

Este ensaio baseia-se no facto de a AChE hidrolisar a acetiltiocolina em tiocolina, cujo grupo tiol vai reagir com o DTNB (reagente de Ellman), formando o anião 5-tio-2-nitrobenzoato (Figura 1.20), com coloração amarela, que é determinada num espectrofotómetro, a 405 nm. Assim, quanto maior o valor da absorvância mais tiocolina se formou, menor será a inibição da enzima.

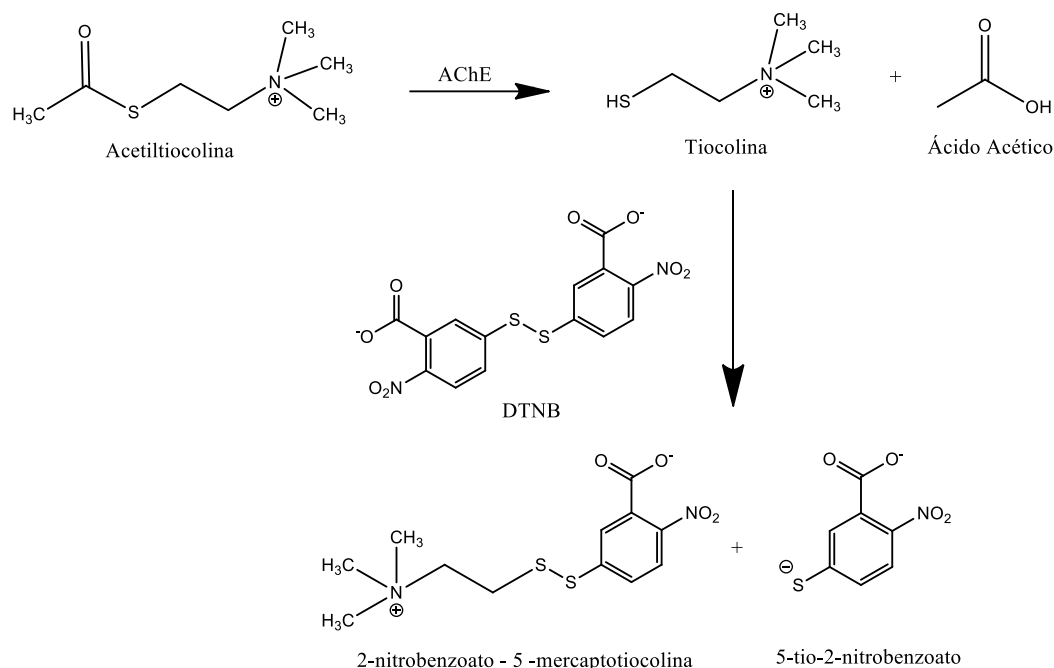


Figura 1.20 - Esquema da reação associada ao Método de Ellman.

No presente estudo, realizou-se um *screening* dos compostos sintetizados a uma concentração de 10 μM para avaliar o seu potencial como inibidores da AChE. Uma solução de neostigmina, a 10 μM , foi usada como controlo positivo, uma vez que este é um fármaco inibidor da AChE usado na prática clínica. A hidrólise não-enzimática foi também tida em conta neste ensaio, tendo-se realizado um controlo sem o composto e sem a enzima (CNE). Os resultados obtidos foram expressos em percentagem de inibição da enzima relativamente ao controlo negativo.



Figura 1.21 - Microplaca do ensaio de Ellman.

Os resultados obtidos, após 4 minutos do ensaio enzimático encontram-se na Figura 1.22.

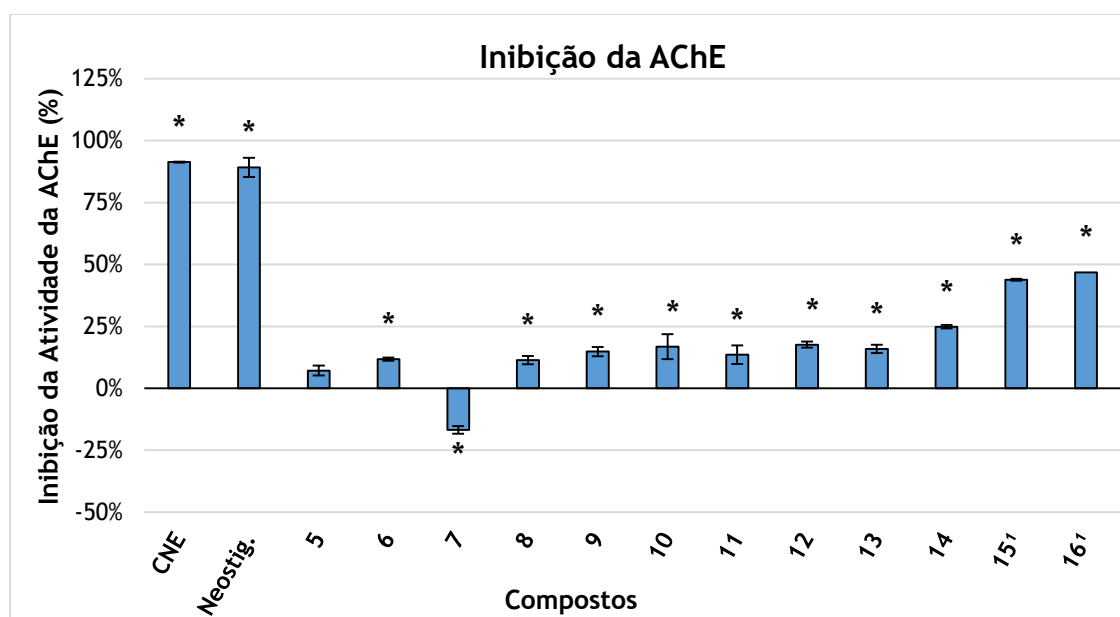


Figura 1.22 - Inibição relativa da atividade da AChE por parte dos compostos a uma concentração de 10 μM . Os resultados são apresentados como média \pm desvio padrão. A neostigmina a 10 μM (Neostig.) foi usada com controlo positivo. CNE - controlo não-enzimático. * $p < 0,05$ em relação ao controlo negativo (Teste t-student). ¹Concentração de 11,2 μM (15) e 11,1 μM (16).

Da análise dos dados, verificou-se que, à exceção do composto 5, todos os outros compostos apresentaram uma inibição da AChE que difere estatisticamente do controlo negativo. Estes resultados são interessantes, realçando-se sobretudo a inibição próxima dos 50 % para os compostos com a hidrazona (15 e 16), embora estejam longe dos quase 90% de inibição originada pela neostigmina. Deste modo, a inserção da hidrazona aparenta favorecer a inibição da enzima, quando se compara com os respetivos precursores sintéticos.

Com o composto 7 (acetato de colesterilo), observou-se um valor de inibição negativo, apontando para uma eventual ativação da atividade enzimática por parte do mesmo. Todavia, após a introdução da cetona em C7 e da hidrazona a este núcleo (compostos 12 e 15), verificou-se uma atividade inibitória da enzima.

O aumento da inibição da AChE associado à introdução da hidrazona no anel B (15 e 16), vem fortalecer a hipótese de que substituintes no anel B, nomeadamente heterociclos, possam apresentar uma interessante capacidade de inibição da AChE, sendo este um ponto a explorar futuramente.

Para o CNE, uma vez que não foi colocada a AChE, toda a tiocolina que se formasse, seria proveniente de uma hidrólise não enzimática. Verificou-se que os poços ficaram brancos, havendo um valor de hidrólise inferior a 10 %. Deste modo, pode-se concluir que a hidrólise não-enzimática é pouco significativa.

5. Conclusão e Perspetivas Futuras

O objetivo deste estudo envolvia a síntese de compostos esteroides funcionalizados no anel B com um anel de pirazolina. Tendo em consideração outros estudos publicados e que inclusive dentro do grupo de investigação foram obtidas pirazolinas no anel D^{42,44}, considerava-se possível a síntese deste heterocíclico no anel B com a metodologia usada. Contudo apesar das condições reacionais usadas, tais compostos não foram obtidos com sucesso. Porém, foi possível sintetizar derivados esteroides com um grupo hidrazona, compostos **15** e **16**, que aparentam ser intermediários da síntese das pirazolinas pretendidas. Uma das possíveis estratégias futuras para a obtenção deste heterociclo passará por substituir o ácido acético usado pelo cloreto de acetilo, tal como descrito por Shamsuzzaman *et al.*⁴⁰.

Os estudos de avaliação biológicas mostram resultados interessantes no diz respeito ao potencial de atividade anti-tumoral e na capacidade inibitória da AChE para os compostos funcionalizados com a hidrazona (**15** e **16**). Contudo, os compostos não inibem a xantina oxidase.

Todavia, os ensaios realizados constituíram apenas um *screening* a uma concentração, pelo que, deverão ser realizados ensaios que avaliem a relação concentração-resposta, quer para a viabilidade celular, quer para a inibição da enzima acetilcolinesterase, para que sejam obtidos dados mais concretos.

Além disso, embora os compostos tenham mostrado baixa citotoxicidade nas células NHDF, dado o potencial interesse da inibição da AChE no tratamento da doença de Alzheimer, deverá ser avaliada a citotoxicidade dos compostos em linhas celulares neuronais. Durante o desenvolver do presente estudo, equacionou-se a realização do ensaio de MTT na linha celular N27 (células dopaminérgicas de rato), mas não foi possível a sua execução.

Uma perspetiva futura passará por otimizar o ensaio da inibição da acetilcolinesterase, sintetizar compostos que possuam outros substituintes no anel B e avaliar a sua atividade inibitória da AChE (ex: benzotiazepinas¹⁶).

Por outro lado, será igualmente importante realizar uma avaliação *in silico*, designadamente através de *docking* molecular, para que se possam avaliar as interações entre os compostos e a enzima AChE, equacionando também alterações estruturais que possam aumentar essa interação.

6. Referências Bibliográficas

1. Foye WO, Lemke TL, Williams DA. *Foye's Principles of Medicinal Chemistry*. 5th Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo. 2002. Capítulos 25,28,29 e 31.
2. Goswami A, Kotoky R, Rastogi RC, Ghosh AC. A One-Pot Efficient Process for 16-Dehydropregnenolone Acetate. 2003. doi:10.1021/OP0200625
3. Salvador JAR, Carvalho JFS, Neves MAC, et al. *Anticancer Steroids: Linking Natural and Semi-Synthetic Compounds*. Vol 30.; 2013. doi:10.1039/c2np20082a
4. Houghton PJ, Ren Y, Howes M-J. Acetylcholinesterase inhibitors from plants and fungi. *Nat Prod Rep*. 2006;23(2):181. doi:10.1039/b508966m
5. Chen Y, Lin H, Yang H, et al. Discovery of new acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibitors through structure-based virtual screening. *RSC Adv*. 2017;7(6):3429-3438. doi:10.1039/C6RA25887E
6. Bartus RT, Iii RLD, Beer B, Lippa AS. The Cholinergic Hypothesis of Geriatric Memory Dysfunction Authors (s): Raymond T . Bartus , Reginald L . Dean , Bernard Beer and Arnold S . Lippa Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stabl>. 2016;217(4558):408-417.
7. Anand P, Singh B. A review on cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Arch Pharm Res*. 2013;36(4):375-399. doi:10.1007/s12272-013-0036-3
8. Bartolini M, Bertucci C, Cavrini V, Andrisano V. b -Amyloid aggregation induced by human acetylcholinesterase : inhibition studies. 2002;65(2003):407-416.
9. Rees T, Hammond PI, Soreq H, Younkin S, Brimijoin S. Acetylcholinesterase promotes beta-amyloid plaques in cerebral cortex. *Neurobiol Aging*. 2003;24(6):777-787. doi:10.1016/S0197-4580(02)00230-0
10. Prince M, Comas-Herrera A, Knapp M, Guerchet M, Karagiannidou M. World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia. Coverage, Quality and costs now and in the future. *Alzheimer's Dis Int*. 2016:1-140. doi:10.13140/RG.2.2.22580.04483
11. Watkins PB, Zimmerman HJ, Knapp MJ, Gracon SI, Lewis KW. Administration in Patients With Alzheimer ' s Disease Hepatotoxic Effects of Tacrine. 2014.
12. Alzheimer Portugal. Inibidores da Colinesterase. <http://alzheimerportugal.org/pt/text-0-9-35-27-inibidores-da-colinesterase>. 2014. Consultado a 2/9/2018.
13. Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(7):624-633. doi:10.1002/gps.1133
14. Liu YM, Feng YD, Lu X, et al. Isosteroidal alkaloids as potent dual-binding site inhibitors of both acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase from the bulbs of

- Fritillaria walujewii. *Eur J Med Chem.* 2017;137:280-291.
doi:10.1016/j.ejmech.2017.06.007
15. Akram M, Riaz N, Saleem M, et al. Longipetalosides A - C , new steroidal saponins from Tribulus longipetalus. *Steroids.* 2014;83:45-51. doi:10.1016/j.steroids.2014.01.005
 16. Khan AU, Malik N, Alam M, Lee DU. Ultrasound-assisted synthesis of benzothiazepines and assessment of their in vitro acetylcholinesterase inhibition activity. *Green Chem Lett Rev.* 2014;7(2):158-166. doi:10.1080/17518253.2014.909889
 17. Rouleau J, Iorga BI, Guillou C. New potent human acetylcholinesterase inhibitors in the tetracyclic triterpene series with inhibitory potency on amyloid β aggregation. *Eur J Med Chem.* 2011;46(6):2193-2205. doi:10.1016/j.ejmech.2011.02.073
 18. Shamsuzzaman, Abdul Baqi KAA, Ali A, et al. Synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking of steroidal spirothiazolidinones. *J Mol Struct.* 2015;1085:104-114. doi:10.1016/j.molstruc.2014.12.036
 19. Tamta H, Kalra S, Mukhopadhyay AK. Biochemical characterization of some pyrazolopyrimidine-based inhibitors of xanthine oxidase. *Biochem.* 2006;71(S1):S49-S54. doi:10.1134/S0006297906130086
 20. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016;213:8-14.
doi:10.1016/j.ijcard.2015.08.109
 21. Ojha R, Singh J, Ojha A, Singh H, Sharma S, Nepali K. An updated patent review: xanthine oxidase inhibitors for the treatment of hyperuricemia and gout (2011-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2017;27(3):311-345. doi:10.1080/13543776.2017.1261111
 22. Osada Y, Tsuchimoto M, Fukushima H, et al. Hypouricemic effect of the novel xanthine oxidase inhibitor, TEI-6720, in rodents. *Eur J Pharmacol.* 1993;241(2-3):183-188.
doi:10.1016/0014-2999(93)90201-R
 23. Lin KW, Chen YT, Yang SC, Wei BL, Hung CF, Lin CN. Xanthine oxidase inhibitory lanostanoids from Ganoderma tsugae. *Fitoterapia.* 2013;89(1):231-238.
doi:10.1016/j.fitote.2013.06.006
 24. Lin KW, Maitraie D, Huang AM, Wang JP, Lin CN. Triterpenoids and an alkamide from Ganoderma tsugae. *Fitoterapia.* 2016;108:73-80. doi:10.1016/j.fitote.2015.11.003
 25. Zhang Y, Jin L, Liu J, et al. Effect and mechanism of dioscin from Dioscorea spongiosa on uric acid excretion in animal model of hyperuricemia. *J Ethnopharmacol.* 2018;214(December 2017):29-36. doi:10.1016/j.jep.2017.12.004
 26. Fryszkowska A, Peterson J, Davies NL, et al. Development of a Chemoenzymatic Process for Dehydroepiandrosterone Acetate Synthesis. *Org Process Res Dev.* 2016;20(8):1520-1528. doi:10.1021/acs.oprd.6b00215
 27. Zalewski AN, Nathanael JG, White JM, Wille U. Oxidation of cholesterol and O-protected derivatives by the environmental pollutant NO_2^- . *Chem Commun.* 2016;52(21):4060-4063. doi:10.1039/C5CC09663D
 28. Saeidnia S, Barari E, Shakeri A, Gohari AR. Isolation and identification of main

- compounds of *Lagochilus cabulicus*. *Asian J Chem*. 2013;25(3):1509-1511.
29. Rosado-Abon A, Esturau-Escofet N, Flores-Álamo M, Moreno-Esparza R, Iglesias-Arteaga MA. The Crystal Structure of Diosgenin Acetate and Its 23-Oxygenated Derivatives. *J Chem Crystallogr*. 2013;43(4):187-196. doi:10.1007/s10870-013-0404-3
 30. Arsenou ES, Koutsourea AI, Fousteris MA, Nikolaropoulos SS. Optimization of the allylic oxidation in the synthesis of 7-keto- Δ^5 -steroidal substrates. *Steroids*. 2003;68(5):407-414. doi:10.1016/S0039-128X(03)00042-4
 31. Foley DA, O'Callaghan Y, O'Brien NM, McCarthy FO, Maguire AR. Synthesis and Characterization of Stigmasterol Oxidation Products. *J Agric Food Chem*. 2010;58(2):1165-1173. doi:10.1021/jf9024745
 32. Zhao Q, Qian C, Chen XZ. N-Hydroxyphthalimide catalyzed allylic oxidation of steroids with t-butyl hydroperoxide. *Steroids*. 2015;94:1-6. doi:10.1016/j.steroids.2014.12.004
 33. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods*. 1983;65(1-2):55-63. doi:10.1016/0022-1759(83)90303-4
 34. Figueiredo J, Serrano JL, Cavalheiro E, et al. Trisubstituted barbiturates and thiobarbiturates: Synthesis and biological evaluation as xanthine oxidase inhibitors, antioxidants, antibacterial and anti-proliferative agents. *Eur J Med Chem*. 2018;143:829-842. doi:10.1016/j.ejmech.2017.11.070
 35. Zhao M, Zhu D, Sun-Waterhouse D, et al. In vitro and in vivo studies on adlay-derived seed extracts: Phenolic profiles, antioxidant activities, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory effects. *J Agric Food Chem*. 2014;62(31):7771-7778. doi:10.1021/jf501952e
 36. Ellman GL, Courtney KD, Andres V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem Pharmacol*. 1961;7(2):88-95. doi:10.1016/0006-2952(61)90145-9
 37. Dhanasekaran S, Perumal P, Palayan M. In-vitro Screening for acetylcholinesterase enzyme inhibition potential and antioxidant activity of extracts of *Ipomoea aquatica* Forsk: Therapeutic lead for Alzheimer's disease. *J Appl Pharm Sci*. 2015;5(2):012-016. doi:10.7324/JAPS.2015.50203
 38. Rhee IK N., Luijendijk, T., Irth, H., Verpoorte, R A. Determining Acetylcholinesterase Inhibitory Activity in Plant Extracts Using a Fluorimetric Flow Assay. *Phytochem Anal*. 2003;14(December 2002):145-152.
 39. Silvestre SM, Salvador JAR. Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite. *Tetrahedron*. 2007;63(11):2439-2445. doi:10.1016/j.tet.2007.01.012
 40. Shamsuzzaman, Khanam H, Mashrai A, Sherwani A, Owais M, Siddiqui N. Synthesis and anti-tumor evaluation of B-ring substituted steroidal pyrazoline derivatives. *Steroids*. 2013;78(12-13):1263-1272. doi:10.1016/j.steroids.2013.09.006
 41. Tantawy MA, Nafie MS, Elmegeed GA, Ali IAI. Auspicious role of the steroidal heterocyclic derivatives as a platform for anti-cancer drugs. *Bioorg Chem*.

- 2017;73:128-146. doi:10.1016/j.bioorg.2017.06.006
42. Singh R, Thota S, Bansal R. *Studies on 16,17-Pyrazoline Substituted Heterosteroids as Anti-Alzheimer and Anti-Parkinsonian Agents Using LPS Induced Neuroinflammation Models of Mice and Rats*. Vol 9.; 2018. doi:10.1021/acschemneuro.7b00303
 43. Mohamed NR, Abdelhalim MM, Khadrawy YA, Elmegeed GA, Abdel-Salam OME. One-pot three-component synthesis of novel heterocyclic steroids as a central antioxidant and anti-inflammatory agents. *Steroids*. 2012;77(13):1469-1476. doi:10.1016/j.steroids.2012.09.001
 44. Mohamed NR, Elmegeed GA, Abdelhalim MM, Rady HM. Facile synthesis and in vitro cytotoxic evaluation of novel thiadiazole, pyrazole, and dithiole-androstane derivatives. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat Elem*. 2010;185(4):848-856. doi:10.1080/10426500903008914
 45. Loncle C, Brunel JM, Vidal N, Dherbomez M, Letourneux Y. Synthesis and antifungal activity of cholesterol-hydrazone derivatives. *Eur J Med Chem*. 2004;39(12):1067-1071. doi:10.1016/j.ejmech.2004.07.005

Capítulo II - Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) constitui a segunda maior área de atividade dos farmacêuticos¹, sendo que os farmacêuticos desempenham um papel preponderante nas vastas equipas de profissionais de saúde que estruturam os hospitais. Os serviços farmacêuticos hospitalares são aos responsáveis por assegurar a aquisição, preparação e distribuição da medicação, assim como de difundir informação técnico-científica e acompanhar a farmacoterapia dos utentes, promovendo em última análise um uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos.²

O meu estágio curricular em farmácia hospitalar decorreu nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), mais concretamente no Hospital Pêro da Covilhã (HPC), no período de 22 de Janeiro a 16 de Março de 2018, sobre a orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca (diretora dos Serviços Farmacêuticos).

O CHCB encontra-se acreditado pela JCI (*Joint Commission International*), sendo que os Serviços Farmacêuticos (SF) são adicionalmente certificados pela norma NP EN ISO 9001/2008 devido ao sistema de Gestão de Qualidade implementado.

Em seguida serão apresentadas as ideias gerais do funcionamento dos SF bem como os conhecimentos e competências adquiridas durante o período de duas semanas que passei em cada um dos quatro setores em que se encontram divididos os SF do CHCB: Setor de Farmacotecnia, Setor de Aquisição e Logística (“Armazém”), Setor de Ambulatório e Setor de Dose Unitária.

2. Recursos Humanos

A equipa dos SF do CHCB é constituída por nove farmacêuticos, seis Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT), seis assistentes operacionais (AO) e uma administrativa. O seguinte organigrama pretende esquematizar a organização dos recursos humanos pelos diferentes sectores dos SF (Figura 2.1).

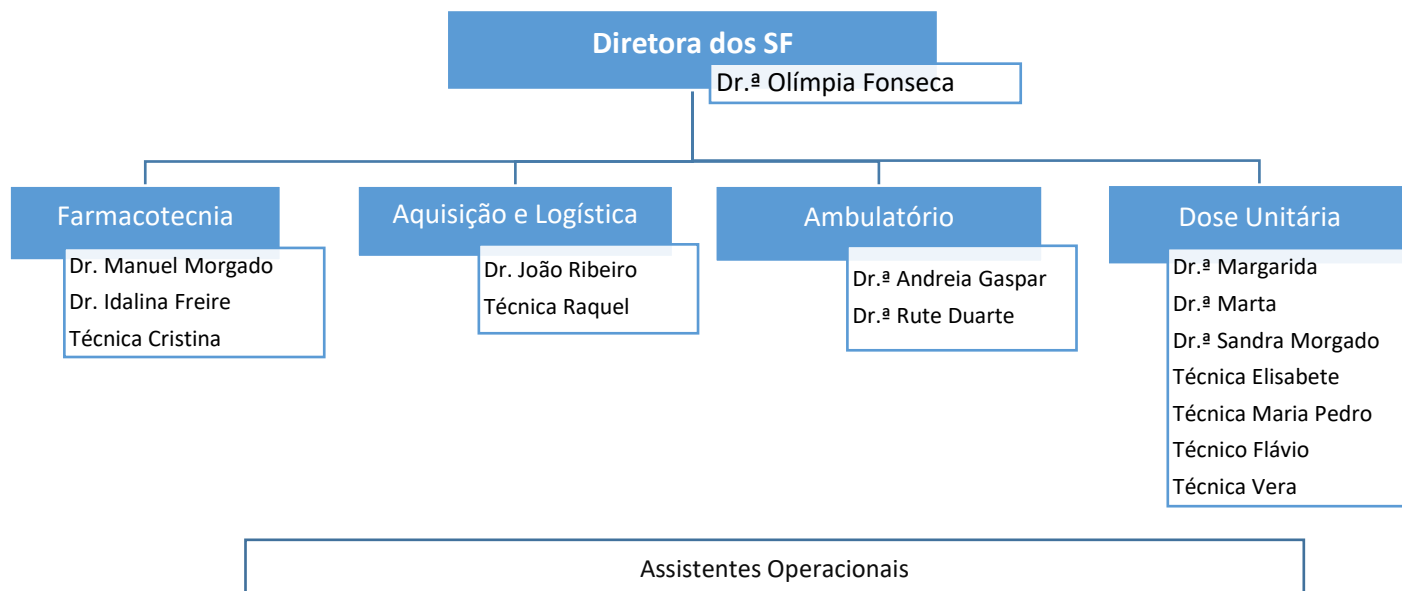


Figura 2.1 - Organização dos Recursos Humanos dos SF do CHCB.

3. Gestão e Logística dos Serviços Farmacêuticos

O Sector de Aquisição e Logística (SAL) tem como função garantir que os medicamentos e os produtos de saúde chegam aos utentes no tempo correto, em boas condições e associado ao menor custo, sempre que possível.²

Este sector é responsável pela seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição de medicamentos (à exceção da distribuição em dose unitária, em regime de ambulatório e da distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais).

3.1. Seleção e Aquisição

Dado o grande número de fármacos e apresentações comerciais disponíveis atualmente, torna-se indispensável uma seleção dos medicamentos que promova a eficiência de todo o circuito do medicamento na FH.

O farmacêutico hospitalar afeto ao SAL, como membro integrante da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), têm um papel preponderante na seleção dos medicamentos a incluir (ou excluir) no Guia Farmacoterapêutico do CHCB. Esta seleção tem em conta as necessidades terapêuticas do hospital, as evidências científicas e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos.²

No que concerne à aquisição de medicamentos e produtos de saúde, esta é realizada pelos SF em articulação com o Serviço de Aprovisionamento (SA) do CHCB.³ O farmacêutico do SAL é responsável pela gestão de *stocks* (consumos, *stock* de segurança, pontos de encomenda, etc.) e pelo respetivo pedido de compra, cabendo ao SA analisar o pedido, emitir a nota de encomenda e enviá-la ao fornecedor.³

A grande maioria das aquisições são efetuadas de forma centralizada através do “Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde”, resultante dos contratos públicos de aprovisionamento assinados pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS). Adicionalmente, a aquisição pode ser feita também através de concursos públicos limitados (apenas da responsabilidade do CHCB) ou por negociação direta com o laboratório.

Nas situações em que existe urgência na aquisição do medicamento/produto de saúde (ex: rutura de stock), podem ser feitas requisições aos distribuidores locais, às farmácias comunitárias próximas, ou elaborado um pedido de empréstimo entre hospitais (nomeadamente quando envolve um medicamento de uso exclusivo hospitalar).

Em alguns casos excecionais, devido há não existência de medicamentos similares e dada a sua relevância terapêutica⁴, pode haver a necessidade de se recorrer a um medicamento que não possua AIM em Portugal (ex: soro contra o veneno de víbora europeia). Nestas situações, é elaborado um pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) ao INFARMED, o qual concede, ou não, autorização de utilização. Cada AUE corresponde a um medicamento e têm por norma validade de um ano, pelo que deve ser submetido, anualmente, um novo pedido de AUE para esse medicamento.⁴

3.2. Receção e Conferência

O local de receção de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos situa-se no extremo dos serviços farmacêuticos do CHCB, com acesso direto ao exterior e próximo às salas do armazém central, para facilitar o seu posterior armazenamento.²

A área de receção dispõe de uma bancada metálica, um frigorífico para os medicamentos que necessitam de refrigeração (termolábeis) e uma estante devidamente sinalizada com fita vermelha e branca, destinada aos medicamentos citotóxicos (CT), permitindo assim a sua segregação dos restantes medicamentos. Além disso, como em todos os locais onde se manuseiam CT (farmacotecnia e armazém central) existe igualmente um *kit* de contenção de derrame de citotóxicos, em local visível na área de receção.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de presenciar diariamente a conferência das encomendas. Para tal, um responsável do Serviço de Aprovisionamento (SA) desloca-se à área de receção (normalmente durante a parte da tarde) para ser efetuada a conferência dos artigos recebidos, fazendo-se acompanhar da guia de remessa de cada produto, em duplicado. O

técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT), em articulação com o técnico do SA, são os responsáveis por fazer a conferência qualitativa e quantitativa dos produtos, verificando se o medicamento/produto, o lote, o prazo de validade e a quantidade de embalagens rececionadas correspondem linearmente ao que se encontra discriminado na guia de remessa, bem como verificam a integridade e condições de higiene do material recebido. Averiguada a conformidade dos artigos, o TDT assina e carimba a guia de entrada, em duplicado, sendo que uma das folhas ficará arquivada nos SF, enquanto a outra retorna ao serviço de aprovisionamento do hospital.

Todas as não - conformidades detetadas (erros no lote, quantidade, validade, estado de conservação, etc.) na receção das encomendas são registadas, constituindo um dos indicadores de qualidade. Logo no momento da receção, sempre que o medicamento apresentar uma validade igual ou inferior a seis meses, o laboratório é contactado de maneira a garantir-se a sua responsabilização perante a possível da não-utilização antes que a validade do medicamento expire.

Quando se tratam de medicamentos hemoderivados, matérias-primas ou medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) estes devem ser acompanhados por documentação específica, a ser posteriormente arquivada nos SF:

- Hemoderivados - Boletim de análise e certificado de aprovação do lote pelo INFARMED;
- Matérias - Primas - Boletim de análise;
- MEP - Duplicado do anexo VII.

Finalizada a conferência, os produtos são transportados para o armazém central e efetuada a entrada, informaticamente, desses novos lotes de produtos. Destacando que o transporte dos CT é feito através de um caixa especificadamente delineada para esse efeito e devidamente identificada.

3.3. Armazenamento

Após a receção dos produtos, e respetivo transporte para o armazém central, procede-se ao seu armazenamento segundo o princípio FEFO (“*first expire - first out*”), isto é, os produtos com validade mais curta são dispostos de maneira a serem os primeiros a serem dispensados.

O CHCB encontra-se dividido em diversos armazéns que promovem um eficiente acesso aos medicamentos/produtos farmacêuticos, garantindo a sua adequada conservação/estabilidade e segurança. O armazém 10 é o armazém central dos serviços farmacêuticos do CHCB; o armazém 11 corresponde à farmácia satélite do hospital do Fundão; armazém 12, o armazém do setor da dose unitária; o armazém 13 acomoda os produtos do setor da Farmacotecnia; do armazém 14 ao 17, correspondem aos *Pyxis™* presentes em quatro serviços clínicos distintos; o

armazém 18 é o armazém de quarentena; e o armazém 20 trata-se do armazém do setor do ambulatório.

O armazém central (armazém 10), tal como o nome sugere é onde se encontra a grande maioria dos medicamentos e produtos farmacêuticos, sendo a partir dele que se distribuem os medicamentos e os produtos de saúde para os armazéns periféricos dos serviços farmacêuticos e para os serviços clínicos do CHCB. Este encontra-se dividido em diferentes espaços físicos: uma sala principal onde estão armazenados em prateleiras deslizantes medicamentos gerais por ordem alfabética de DCI (Denominação Comum Internacional) e produtos mais específicos (anestésicos, colírios, antibióticos, material de penso, tuberculostáticos, medicamentos de ambulatório, estomatologia, hemoderivados, leites pediátricos, anticoncepcionais). Além deste “móvel” deslizante, existem também prateleiras fixas para reservas (produto adquiridos em maior quantidade aquela que é possível colocar no “móvel” deslizante) e prateleiras para nutrição parentérica e entérica. Os CT encontram-se igualmente armazenados nesta sala principal do armazém 10, contudo segregados dos restantes medicamentos, numa estante devidamente sinalizada com fita de cor vermelha e branca, com as prateleiras viradas ao contrário (bordas para cima) de maneira a minimizar eventuais quedas ou derrames. Junto aos CT, em local visível, existe um *kit* de contenção de derrame de citotóxicos.² Também segregados dos restantes medicamentos estão os MEP e os medicamentos de ensaios clínicos, ambos medicamentos que exigem um rigoroso controlo e por isso armazenados em locais individualizados (armários com fechaduras, dupla fechadura no caso dos MEP (“cofre”)).^{2,3} Por último, nesta sala principal existem também gavetas que contêm medicamentos de “alta rotação” que possibilitam um acesso fácil e rápido a esses medicamentos, permitindo economizar tempo e esforço.

Para além da sala principal, onde se encontram os medicamentos/produtos farmacêuticos supramencionados, o armazém 10 é constituído por mais divisões: duas salas para os injetáveis de grandes dimensões (soros fisiológicos, entre outros.); sala de desinfetantes e antissépticos (iodopovidona, cloro-hexidina, etc.); duas câmaras frigoríficas para medicamentos termolábeis (insulinas, imunoglobulinas, etc.); um armazém de produtos inflamáveis que está individualizado do restante armazém, cumprindo todas as condições especiais de armazenamento (porta corta-fogo a abrir para fora, instalação elétrica do tipo antideflagrante, paredes interiores e prateleiras reforçadas e resistentes ao fogo, detetor de fumo, sistema de ventilação e chuveiros de deflagração automática localizados no teto, chão impermeável, inclinado, rebaixado e drenado para bacia coletora, não ligado ao esgoto, chuveiro de emergência e extintor no exterior do armazém).^{2,3} Por último, faz igualmente parte do armazém 10 as matérias-primas presentes no laboratório de farmacotecnia, onde são preparados os manipulados não-estéreis.

Todos os produtos encontram-se armazenado por ordem alfabética de DCI e de forma garantir a segurança dos medicamentos é usada igualmente uma sinalética de alerta, de fácil

compreensão (ferramenta de gestão de risco do medicamento).⁵ Quando existe o mesmo medicamento em dosagens diferentes, armazenados na mesma gaveta/prateleira é usada um código de cores (vermelho - dosagem mais alta; amarelo - dosagens intermédias; verde - dosagem mais baixa). Para medicamentos potencialmente perigosos/de alto risco é colocada o sinal de “perigo”, com fundo amarelo. Por último, medicamentos com embalagens idênticas (*look-alike*) dispostos na mesma gaveta/prateleira, ou cuja proximidade possa causar confusão, são sinalizados com o sinal “STOP”.

Antes de se proceder ao armazenamento deve verificar-se se os medicamentos contêm toda a informação necessária para a distribuição em dose unitária, isto é, se os rótulos estão individualizados (contendo a designação do princípio ativo, dosagem, forma farmacêutica, validade e lote). Caso não estejam individualizados é necessário proceder-se à sua rotulagem, tarefa desempenhada pelos assistentes operacionais.³

O armazenamento dos produtos é da responsabilidade dos AO, sobre supervisão do TDT, com exceção dos MEP que é realizada pelo TDT.³ Durante o período de estágio neste sector, colaborei no armazenamento de um grande número de medicamentos e produtos farmacêuticos, na sua rotulagem, assim como auxiliei nos procedimentos de controlo de validade e de *stocks*, descritos em seguida.

3.3.1. Controlo de Validade

Todos os meses é emitida uma lista que contém todos os produtos cuja validade expire dentro de 4 meses (auditoria interna qualitativa). Com base nessa listagem é feita uma verificação da existência desses produtos e registadas as quantidades existentes, sendo seguidamente identificados com uma autocolante de “validade reduzida”, com o objetivo de serem escoados assim que possível.

Cabe ao farmacêutico responsável pela logística verificar a viabilidade de consumo dos artigos até ao final do prazo de validade. Caso o seu consumo seja improvável, contactará com os respetivos fornecedores (perspetivando uma eventual devolução, creditação ou troca por artigos com maior validade) ou poderá contactar com outros hospitais (com viabilidade de consumo desse artigo) com vista a uma possível troca.

Todos os produtos cuja validade tenha expirado são transferidos para o armazém de quarentena (armazém 18) enquanto aguardam pela recolha do fornecedor ou, caso a devolução não seja aceite, pelo seu abate.

3.3.2. Controlo de Stock

Segundo o procedimento interno do CHCB o armazém central (armazém 10) e o da dose unitária (armazém 12) devem executar contagens diárias (auditoria interna quantitativa) ao *stock* físico³, procedendo-se à comparação entre os resultados da contagem com o *stock* informático. Na segunda-feira é efetuada a contagem de medicamentos termolábeis e dietas. De terça a quinta-feira, a contagem tem em conta a classificação ABC. E por último, na sexta-feira tem em consideração os grupos terapêuticos (esta efetuada apenas no armazém 10).³ Na presença de irregularidades de *stock*, estas são confrontadas e regularizadas, constituindo o número de regularizações um indicador de qualidade. Durante a minha permanência neste sector colaborei nas contagens de *stocks*, porém não eram realizadas diariamente (tal como previsto nos procedimentos internos) devido há falta de recursos humanos.

Por outro lado, de três em três meses são efetuadas contagens de *stocks* nos serviços clínicos (SC) do CHCB, com vista a efetuar regularizações. Durante esta “visita” aos SC são também verificadas as validades dos medicamentos, podendo-se transferir medicamentos, perto do *terminus* da validade, de um serviço para outro em que seja plausível a sua utilização antes expirar a validade. O número de intervenções no controlo de *stocks* dos serviços, constitui igualmente um indicador de qualidade.

3.3.3. Condições de Armazenamento

As corretas condições de armazenamento são importante para garantir a integridade e estabilidade dos medicamentos/produtos farmacêuticos. De uma forma geral, o local de armazenamento está protegido da luz solar direta, a humidade deve ser inferior a 60 % e a temperatura não deve ultrapassar os 25°C (nas câmaras frigoríficas deve estar compreendida entre 2-8°C).² Para tal existem sensores de temperatura e humidade, que monitorizam permanente esses parâmetros em todos os armazéns e câmaras frigoríficas, através do software *IT2 Wireless* gerido pelo GTC (Gestão Técnica Centralizada), havendo sistemas de alarme quando os valores estão fora dos predefinidos. Periodicamente, o TDT verifica e regista a conformidade ou não-conformidade desses parâmetros.³

3.3.4. Recolha de Lotes

Durante o período de estágio tive a oportunidade de presenciar uma recolha de lotes, devido a um problema detetado no sistema de fecho nos frascos de um medicamento. Aquando da receção de um nota/pedido de recolha de lotes pelos SF, proveniente do INFARMED, do laboratório fornecedor ou do distribuidor, o farmacêutico responsável pela logística verificar se os referidos lotes deram entrada nos SF. Caso tenham entrado procedera-se à localização (nos SF e SC) e recolha dos medicamentos abrangidos, sendo posteriormente transferidos para o armazém 18 (armazém de quarentena), até que o titular de AIM venha recolher as unidades.³ Os medicamentos citotóxicos possuem um armazém de quarentena específico.

4. Distribuição de Medicamentos

No CHCB é através do armazém central dos SF que se distribui todos os medicamentos e produtos farmacêuticos para os armazéns periféricos da farmácia hospitalar bem como para os diversos SC do hospital. Na distribuição de medicamentos para os SC a partir do armazém central, podemos distinguir o sistema de distribuição tradicional, o sistema de distribuição por reposição de *stock* nivelados e o sistema de distribuição semi-automática através do *Pyxis™*, detalhados em seguida.

4.1. Sistema de Distribuição Tradicional

O sistema de distribuição tradicional ou clássico baseia-se num *stock* pré-definido para um determinado serviço, previamente estabelecido entre o farmacêutico responsável pela logística, o enfermeiro-chefe e o diretor do serviço, tendo como referência os perfis de consumo desse mesmo serviço.³ Este tipo de distribuição é feita tanto para os diversos serviços clínicos do CHCB, como para outros armazéns dos próprios SF, por exemplo, para o sector do ambulatório (envolvendo neste caso, os responsáveis do respetivo setor dos SF em vez do enfermeiro-chefe).

Estes *stocks* pré-definidos encontram-se informatizados, sendo que com base nos consumos de medicamentos é gerada uma requisição eletrónica para reposição de *stock*, pelo enfermeiro-chefe ou pelo TDT/farmacêutico responsável pelo sector. Uma vez gerada a requisição, o TDT no armazém central recebe a notificação do pedido de requisição, procedendo à sua impressão e aviamento.³ A preparação da medicação pode ser efetuada pelo TDT, ou por um AO, sobre supervisão do primeiro. Efetuada a preparação das requisições, o TDT confere a medicação e dá saída da mesma no sistema informático. Cabendo aos AO da farmácia entregar a medicação ao respetivo serviço requisitante.

Os SC têm um dia específico para fazerem o pedido de reposição de *stocks* (de acordo com a calendarização semanal em vigor), que deve ser feito até às 14 h, de maneira a serem entregues nesse mesmo dia pelos AO dos SF. Nas situações em que o pedido seja feito depois dessa hora, serão entregues no outro dia, ou é necessário que um AO do SC em questão se desloque à farmácia hospitalar.³

Durante a minha passagem neste sector, colaborei diariamente na preparação dos pedidos de requisição, o que me permitiu ambientar com a organização espacial dos medicamentos e produtos farmacêuticos dos SF, assim como lidar com um grande número de DCI e perceber qual a sua frequência de utilização.

Reclamações efetuadas pelos serviços relacionadas com erros na satisfação de pedidos da distribuição tradicional constitui um dos indicadores de qualidade.

4.2. Sistema de Distribuição por Reposição de *Stocks* Nivelados (Reposição por Níveis)

Para o funcionamento de alguns SC o tempo de espera entre o pedido de requisição e a obtenção do medicamento, para proceder à sua administração, não é viável. Deste modo, o sistema de reposição por níveis visa manter acessíveis e disponíveis os medicamentos nos serviços, através de carros de armazenamento de medicamentos.

Os serviços que dispõem de carros no CHCB são: Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstetrícia, VMER (Viatura médica de emergência), Unidade de AVC (Acidentes Vasculares Cerebrais) e UCI (Unidade de Cuidados Intensivos).

À semelhança do sistema anterior, a composição qualitativa e quantitativa do *stock* presente no carro é antecipadamente delineada de acordo com as necessidades de cada serviço, assim como a periodicidade de troca/reposição dos carros, efetuada consoante a seguinte calendarização (em vigor à data do meu estágio):

Tabela 2.1 - Calendarização da reposição/troca dos carros dos diferentes SC.

	2ª Feira	3ª Feira	4ª Feira	5ª Feira	6ª Feira
UAVC			X		
UCI	X		X		X
Neonatologia	X				
Unidade de Cirurgia ambulatório		X			
Urgência Obstetrícia		X			X
VMER			X		

Os serviços da UAVC e da UCI (a cinzento na tabela) são os únicos que dispõem de dois carros, dada a urgência dos cuidados de saúde prestados não permitirem a ausência temporária do carro dos medicamentos. Deste modo, nos dias previstos o carro presente no SC é trazido para os SF e simultaneamente o carro dos SF, devidamente resposto, é levado para o SC. Os restantes serviços clínicos possuem apenas um carro, sendo este repostado nos SF e entregue ao respetivo SC no mesmo dia.³ Com exceção do carro da VMER, que é repostado no próprio serviço.

O reposição dos carros é realizada pelo TDT, ou pelos AO sobre supervisão do primeiro. Durante o meu estágio auxiliei igualmente na reposição de *stock* dos carros. Neste sistema de distribuição o controlo dos *stocks* é efetuado unicamente pelos SF, ao contrário do que sucedia no sistema de distribuição tradicional.

4.3. Sistema de Distribuição Semi-Automática: *Pyxis*TM

O CHCB têm igualmente ao seu dispor um sistema semi-automático de distribuição de medicamentos para reposição de *stock*: o *Pyxis*TM. De forma sintética, são armários de medicação informatizados que se encontram nos SC. Estes constituem, de certa forma, uma subdivisão da distribuição de reposição por níveis, a par dos carros de medicação.

Existem *Pyxis*TM em quatro SC do CHCB: Urgência Pediátrica; UCAD (Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados); Urgência Geral; Bloco Operatório. Estando todos eles conectados a um computador central localizado no armazém central, do qual é emitida a listagem para reposição de *stocks*.

Tal como nos outros sistemas já mencionados, o *stock* de medicamentos existente nos *Pyxis*TM é previamente estabelecido pelo enfermeiro-chefe e o diretor clínico de cada unidade, em parceria com o farmacêutico responsável pela logística.³ São estabelecidos um *stock* máximo (tendo em conta a capacidade do *Pyxis*TM), um *stock* mínimo (nível a partir da qual é considerada crítica a sua reposição) e uma periodicidade de reposição, com base nos perfis de consumo de cada serviço.

Os consumos são efetuados pelos enfermeiros que sempre que seja necessário um medicamento, têm que digitar a sua identificação, identificar o doente e só depois lhe é permitido o acesso à gaveta contendo o medicamento. Esta informação é posteriormente encaminhada para o armazém central dos SF.

Nos quatro serviços que possuem *Pyxis*TM a reposição dos seus stocks pelos SF é feita com base na calendarização em vigor (tabela 2.2), sendo efetuada normalmente para os valores máximos de *stock* e não para mínimos, isto é, a reposição será feita de maneira a que quantidade de cada medicamento atinja os valores máximos pré-definidos. Desta maneira, é efetuada uma melhor gestão dos recursos, economizado sobretudo tempo em deslocações.

Tabela 2.2 - Calendarização da periodicidade de reposição dos *Pyxis*TM.

	2ªfeira	3ªfeira	4ªfeira	5ªfeira	6ªfeira
Urgência Pediátrica	X		X		X
UCAD	X		X		X
Urgência Geral	X		X		X
Bloco Operatório	X			X	

A reposição dos *Pyxis*TM é efetuada pelo TDT alocado à logística, que se desloca a cada um dos serviços. No processo de reposição em si, tem sempre que colocar a quantidade existente do medicamento no *Pyxis*TM, a quantidade a introduzir e verificar se a validade do *software* confere

com a validade dos medicamentos existentes. No período de estágio neste sector, colaborei na preparação da medicação e acompanhei/auxiliei a TDT nas deslocações feitas aos *Pyxis™*.

O sistema semi-automático de distribuição tem a vantagem de ter uma prescrição associada à distribuição, permitir um melhor controlo dos prazos de validade, melhor conservação dos medicamentos e um minimização dos erros na seleção dos medicamentos a administrar pelos enfermeiros.

4.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

A DIDDU caracteriza-se pela distribuição diária de medicamentos aos SC com internamento, de forma individualizada (para cada doente) e correspondente a um período de 24 horas. Entre outras vantagens, este sistema permite maior segurança do circuito do medicamento, diminuição do risco de interações, maior racionalização da terapêutica e um melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes.²

O sector da dose unitária nos SF do CHCB encontra-se separado em dois espaços físicos. A sala de preparação de medicamentos em dose unitária (sala de dose unitária), onde se processa a distribuição dos medicamentos pelas gavetas/cassetes individuais e a sala de validação das prescrições médicas/requisições e de conferência da medicação preparada.

O circuito da distribuição inicia-se com a prescrição médica que pode ser informatizada ou em papel (esquematisação da DIDDU no Anexo 2.1). A grande maioria das prescrições são eletrónicas e graças a um interface são enviadas diretamente para o sistema informático dos SF. As únicas exceções constituem as prescrições realizadas na unidade de AVC e na UCI cujo sistema informático de prescrição não é compatível com o dos SF, tornando-se por isso necessário transcreve-la. Nestes casos, a prescrição original é impressa e arquivada num *dossier* próprio nos SF.

Nos casos excecionais de prescrições em papel, esta é realizada num modelo uniformizado para todo o CHCB, em que o duplicado deve ser entregue nos SF, cabendo ao farmacêutico a responsabilidade de transcrever a prescrição para o sistema informático.³ Durante o meu estágio, apenas presenciei uma transcrição de receita em papel, onde constatei a dificuldade com que se deparam os farmacêuticos na leitura dos fármacos, dosagens, formas farmacêuticas e vias de administração prescritas. Felizmente, quase 100 % das prescrições são eletrónicas o que minimiza não só o tempo e erros associados a transcrição pelos farmacêuticos, assim como auxiliam o médico no momento da prescrição através de alertas informativos sobre a duração da terapêutica, interações medicamentosas, alergias do doente, entre outros.

Enviada a prescrição para os SF, esta é interpretada e validada pelos farmacêuticos no que diz respeito à dose, via de administração, frequência, possíveis duplicações, alergias, interações medicamentosas, bem como são analisadas as justificações de utilização de antibióticos de uso

restrito. Perante alguma dúvida ou um eventual erro detetado é sempre contactado o médico prescriptor para esclarecimentos.³

Só após a validação da prescrição médica pelo farmacêutico se procederá à preparação dos medicamentos a distribuir. O farmacêutico é responsável por emitir e imprimir o mapa de distribuição de medicamentos de cada serviço de internamento (para guiar a preparação da medicação pelos TDT), assim como enviar o referido mapa para os sistemas semi-automáticos que apoiam na preparação da medicação: o *Kardex* e a *FDS (Fast Dispensing Machine)*.

A distribuição da medicação pelas gavetas individualizadas é realizada na sala de dose unitária, pelos TDT, com recurso ao armazém 12 (armazém da dose unitária), cujo stock compreende toda a medicação existente no *Kardex*, *FDS* e na sala de dose unitária.

O primeiro passo na preparação da medicação é identificar as gavetas/ cassetes dos módulos de dose unitária (com o nome, número de processo, serviço clínico, cama e data).³ Na existência de nomes similares é colocada um autocolante “nomes idênticos” para minimizar o risco de erros.

De seguida, processa-se à distribuição, propriamente dita, dos medicamentos pelos TDTs, auxiliados por equipamentos semi-automáticos de distribuição e reembalagem, *Kardex* e *FDS*, respetivamente. O *Kardex* é um equipamento de “gavetas rotativas” que possui os medicamentos com maior rotatividade e cuja preparação da medicação é feita por medicamento e não por doente. Por outro lado, a *FDS* é um equipamento de reembalagem utilizado apenas para formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos e cápsulas), não termolábeis nem fotossensíveis, cuja preparação é feita por doente. A *FDS* é maioritariamente usada para medicamentos com menor rotação e/ou que estejam acondicionados em embalagens multidose. Estes equipamentos são uma mais-valia para os SF uma vez que permitem reduzir os erros e o tempo associado ao processo de distribuição, melhorar a qualidade do trabalho executado e racionalizar os diversos stocks nas unidades de distribuição.²

Cada cassette da dose unitária encontra-se dividida em 4 partes onde são colocados os medicamentos a serem tomados: de manhã, almoço/tarde, jantar/noite e SOS. O serviço de psiquiatria do CHCB constitui a única exceção visto que as quatro divisórias dizem respeito às tomas da: manhã, almoço, tarde e SOS/noite. Medicamentos cujas dimensões impossibilitam a distribuição nas gavetas dos módulos (ex: xaropes, inaladores, soluções injetáveis maiores, etc.) devem ser rotulados com etiquetas identificativas dos doentes e transportados em caixas de apoio de cada serviço.

A medicação preparada é sempre correspondente a um período de 24 horas, com exceção de feriados ou fins-de-semana, cuja medicação visa abranger esse mesmo período de tempo (48 ou 72 horas, respetivamente).

Preparada a medicação, o farmacêutico afeto à dose unitária confere se esta está corretamente distribuída pelas cassetes de dose unitária e qualquer alteração no perfil farmacoterapêutico dos doentes, até ao envio da medicação, é efetuada pelo farmacêutico. O número de erros detetados na conferência da medicação constitui um dos objetivos de qualidade, pretendendo-se que, mensalmente, seja inferior a 0,4 %.

Finalizada a conferência e as “alteradas”, a medicação é imputada e procede-se ao envio dos módulos de dose unitária para os SC (Anexo 2.2), pelos AO dos SF, nos horários pré-estabelecidos com serviços (o cumprimento dos horários definidos é outro dos indicadores de qualidade do sector da dose unitária). Além disso são também assegurados, pelos AO dos SF, a entrega de pedidos urgentes de medicação, em quatro horários previamente estabelecidos (9:30h, 12:30h, 16h e 17:30 h). Sempre que os SC necessitem de medicação fora destes horários, o levantamento e transporte do pedido é da responsabilidade dos AO do respetivo SC.

Os medicamentos não administrados nos SC são devolvidos aos SF, e caso a sua integridade e prazo de validade sejam confirmados, são revertidos informaticamente no perfil do doente, podendo ser novamente distribuídos.

Para alguns medicamentos (ex: antineoplásicos, imunomoduladores, etc.) é necessário efetuar-se o registo do seu lote sempre que existe uma movimentação (imputação, revertência), de maneira a garantir a sua rastreabilidade.³

O sector da dose unitária efetua farmacovigilância ativa do filgastrim, infliximab, ácido valpróico e idarucizumab.

Durante o meu estágio no sector da dose unitária, tive a oportunidade de observar a validação das prescrições pelos farmacêuticos, de auxiliar na conferência da medicação, de colaborar na preparação dos pedidos urgentes, assim como de efetuar as alterações à medicação a enviar. Além disso, permitiu-me assimilar muita informação sobre os regimes posológicos de diversos princípios ativos.

4.5. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório e Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição

4.5.1. Setor de Ambulatório

O sector de ambulatório é o departamento dos SF responsável por dispensar medicamentos a doentes em regime de ambulatório, dispensar algumas terapêuticas a doentes em regime de hospital de dia e por assegurar a distribuição dos medicamentos sujeitos a circuitos especiais, hemoderivados e MEP.

Como forma de garantir a adequada confidencialidade dos dados e a privacidade da dispensa aos doentes, este sector encontra-se localizado numa área reservada, com acesso exterior aos SF e separada do restante espaço da farmácia. No exterior do ambulatório existe uma zona de espera, sinalizada por luz vermelha que indica a presença de utentes a serem atendidos. O sector ambulatório do Hospital Pêro da Covilhã funciona de 2^a a 6^a feira, das 9 às 19 h, estando os atendimentos ao encargo de dois farmacêuticos hospitalares.

A sala do sector do ambulatório além de ser a área onde se efetuam os atendimentos/dispensas, constitui o espaço de armazenamento dos medicamentos a fornecer (Armazém 20). Este espaço contém dois armários refrigerados para os medicamentos termolábeis (epoetinas, medicamentos biológicos, etc.), cuja organização está feita segundo patologia e não por ordem alfabética de DCI. Um cofre metálico com dupla fechadura para os MEP (à semelhança do armazém central), mas que neste sector contém também albumina, proteínas coagulantes, fibrinogénio e tafamidis (protocolo de entrega em proximidade com o Hospital de Santo António do Porto para a paramiloidose). Possui um sistema semi-automático de dispensa de medicamentos, o *Consis*[®], que permite uma redução do tempo de dispensa e uma minimização dos erros associados a esta. Contudo, encontra-se subaproveitado uma vez que as embalagens abertas não podem ser lá colocadas, assim como apresenta limitações no que diz respeito às dimensões das embalagens aceites. Além disso, a dispensa no *Consis*[®] não é efetuada segundo o princípio FEFO. Por último, existe também um armário de prateleiras horizontais para os restantes medicamentos cujas dimensões ou “abertura” das embalagens inviabilizam a sua colocação no *Consis*[®].

Todas as semanas, às segundas-feiras, é efetuado o pedido de reposição de *stocks* ao armazém 10, sendo o respetivo pedido satisfeito no dia seguinte. Também semanalmente são realizadas contagens ao *stock* presente no sector do ambulatório, constituindo o número de regularizações efetuadas um dos objetivos de qualidade (regularizações inferiores a 3%). Na minha passagem por esta área, auxiliei na arrumação e nas contagens semanais dos *stocks*.

Durante o meu estágio no sector, colaborei na reorganização do cofre dos MEP com vista o estabelecimento de *stock* de benzodiazepinas no sector do ambulatório, no seguimento da deliberação da CFT (Comissão de Farmácia e Terapêutica) do CHCB de limitar qualitativa e

quantitativamente as benzodiazepinas nos serviços clínicos.⁶ A deliberação vai de encontro ao cumprimento do Decreto-Lei nº15/93 de 22 janeiro, conjuntamente com a Portaria nº981/98 de 8 de Junho, no que diz respeito às benzodiazepinas.^{7,8}

Esta alteração tem em vista que apenas fiquem armazenadas nos SC (no cofre junto aos MEP) as seguintes benzodiazepinas: Diazepam 5mg comprimidos (ou Lorazepam 1 mg no caso da Medicina Interna e Pneumologia), Oxazepam 15 mg comprimidos, Diazepam 10 mg solução injetável e Midazolam 15 mg solução injetável. Este stock nos SC servirá apenas para garantir acesso aos medicamentos após o encerramento dos SF, sendo que para se efetuar a sua reposição utilizar-se-á, à semelhança dos MEP, o anexo X da Imprensa Nacional Casa da Moeda (INCM). Durante o horário de funcionamento dos SF, as benzodiazepinas são enviadas no circuito da DIDDU.⁶

Além desta tarefa, assisti e auxiliei a um número considerável de atendimentos, que me permitiram não só adquirir competências a nível do aconselhamento farmacoterapêutico, mas também fomentar algum conhecimento científico.

4.5.2. Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório surge da necessidade de haver maior vigilância e controlo em determinadas terapêuticas, sobretudo no que toca aos efeitos secundários e na necessidade de garantir a adesão à terapêutica.^{2,3} Além disso, este tipo de distribuição permite que os doentes continuem o tratamento em ambiente familiar, reduzindo tanto as despesas como os riscos (ex: infeções nosocomiais) associados ao internamento hospitalar.²

Esta dispensa gratuita em regime de ambulatório é efetuada para os doentes atendidos nas consultas externas, no hospital de dia (HDI), a doentes internados no momento da alta para completar o tratamento do domicílio e, em alguns casos, a doentes provenientes do serviço de urgência do CHCB.³ Medicamentos biológicos abrangidos pela Portaria nº48/2016 de 22 de Março podem ser cedidos a doentes provenientes de outras instituições de saúde (públicas ou privadas).^{3,9}

Nos SF do CHCB são dispensados medicamentos para patologias que se encontram abrangidas por enquadramento legal, tal como esclerose múltipla¹⁰, hepatite C¹¹, entre outras (Anexo 2.3, tabela 1).

Sendo também efetuada a cedência gratuita de medicamentos para patologias não legisladas, mediante autorização do Conselho de Administração (CA), como é o caso da terapêutica para a hepatite B, hipertensão pulmonar, etc. (Anexo 2.3, Tabela 2). São patologias para as quais

mesmo não havendo enquadramento legal, os fármacos usados na terapêutica são de uso exclusivo hospitalar (classificados como medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRMR)), medicamentos de utilização *off-label* ou medicamentos que nem sequer possuem AIM e por isso necessitam de uma AUE.³

Excecionalmente poderão ser, igualmente, dispensados pelos SF do CHCB medicamentos de uso não exclusivo hospitalar (isto é, medicamentos que existem nas farmácias comunitárias) no caso de: se verificar uma carência económica devidamente fundamentada e documentada de um doente, pelos Serviços Sociais e aprovada pelo CA³; ou quando em situação de emergência as farmácias comunitárias não assegurem os medicamentos necessários (sendo necessário para tal, que o doente apresente o carimbo de, pelo menos, três farmácias da localidade).^{2,12,13}

Durante o meu estágio presenciei e tive inclusive a oportunidade de efetuar alguns atendimentos/dispensas. O ato de dispensa processa-se apenas mediante a existência de uma receita médica eletrónica (a grande maioria já desmaterializadas). Perante a receita eletrónica cabe ao farmacêutico a responsabilidade de validá-la verificando o medicamento, dosagem, posologia e terapêutica anterior, assim como de realizar o aconselhamento farmacoterapêutico e de avaliar a *compliance* do doente.

Com base na duração do tratamento e/ou na data da próxima consulta é determinada a quantidade de medicação a dispensar. Por norma, a medicação cedida deve ser referente a um mês de tratamento (ou até à data da próxima consulta, caso o período de tempo seja inferior a um mês). Contudo, existem exceções: os anticoncecionais que são cedidos para três meses; os antirretrovirais cedidos para dois meses; para doentes que residem a mais 25 Km do CHCB, a dispensa é efetuada para períodos de 3 meses. A cedência para períodos mais largos está sujeita a autorização do CA, mediante solicitação formal do doente.³ O facto de geralmente a medicação ser dispensada para um máximo de um mês, permite ter um maior controlo sobre os *stocks* e sobre a adesão à terapêutica do doente.

Ao ceder a medicação, o farmacêutico transmite informação verbal acerca da medicação, reforçada por pictogramas (ex: “tomar antes das refeições”, “tomar após as refeições” ou “proteger da luz”). No caso de ser a primeira dispensa é adicionalmente fornecida informação escrita através de um folheto informativo sobre o medicamento. Neste folheto constam informações sobre as adequadas condições de armazenamento do medicamento, modo de administração, algumas advertências e precauções que deve ter, bem como esclarece o doente sobre possíveis efeitos secundários da terapêutica. Durante o meu estágio elaborei dois folhetos informativos (Mepolizumab e Dolutegravir) e auxiliiei na atualização de folhetos já existentes.

Na primeira dispensa da medicação, sempre que possível, deve ser o próprio utente a dirigir-se aos SF, de maneira a que seja facultada toda a informação essencial à pessoa a quem a medicação se destina (minimizando perdas na transmissão de informação). Nas subsequentes

dispensas, poderá ser uma familiar/cuidador desde que devidamente identificado. Também no primeiro ato de dispensa, o doente deve assinar um termo de responsabilidade conforme se compromete a aderir à terapêutica, a utilizar e a conservar o medicamento de forma correta, evitando o extravio e o desperdício do mesmo. Nas terapêuticas cujo custo ultrapasse os duzentos euros é entregue ao doente um documento com o respetivo valor do tratamento, pretendendo-se sensibilizá-lo para a adesão à terapêutica e a minimização dos desperdícios.³

No ato de cedência do medicamento é sempre pedida a identificação da pessoa que levanta a medicação (e a do doente, caso não sejam a mesma pessoa), sendo os respetivos dados (data de dispensa, nome de quem levanta e nº do documento de identificação) registados no campo das observações, juntamente com notas pertinentes sobre o doente.

A dispensa processa-se sempre informaticamente introduzindo-se o respetivo centro de custo, a quantidade e o lote correspondente ao medicamento dispensado, gerando-se automaticamente um número de imputação correspondente a cada cedência. O registo do lote é de extrema importância para garantir a rastreabilidade dos medicamentos dispensados, bem como constitui um controlo de garantia da correta dispensa da terapêutica.

Todos os dias é efetuada a conferência das cedências realizadas no dia anterior, tendo em conta o medicamento, lote, quantidade e o centro de custo a que foi imputado. A correta imputação dos centros de custo constitui um dos indicadores de qualidade do sector, embora atualmente lhe seja dada pouca atenção devido à assertividade do mesmo.

Um outro indicador de qualidade do sector do ambulatório corresponde ao envio mensal do registo mínimo dos medicamentos biológicos utilizados no tratamento das patologias contempladas na Portaria nº48/2016 de 22 de Março (artrite reumatoide, psoríase em placas, etc.).⁹

O seguimento farmacoterapêutico dos doentes e a farmacovigilância são outras das responsabilidades acopladas aos farmacêuticos do sector do ambulatório, nas quais tive oportunidade de auxiliar. Relativamente à primeira, pretende avaliar a adesão à terapêutica dos doentes (e fazer uma melhor gestão os stocks), utilizando-se para tal um ficheiro *excel* onde é registada a data de dispensa da medicação. Isto permite prever qual será a data da próxima dispensa, caso o doente esteja a aderir corretamente à terapêutica. São monitorizados de forma mais restrita doentes com esclerose múltipla, HIV, hepatite C ou que estejam a usar medicamentos biológicos, medicamentos com grande impacto económico, entre outros.³ Na existência de uma não adesão ao tratamento é contactado o médico prescriptor.

No que diz respeito à farmacovigilância, aquando da minha passagem por este sector efetuava-se farmacovigilância ativa (isto é, existe uma intervenção pró-ativa com doente para detetar RAMs) dos seguintes fármacos: Osimertinib; Afatinib; Vismodegib; Teriflunomida; Talidomida;

Sirolimus. Durante o meu estágio, detetei uma interação medicamentosa grave na terapêutica de um doente que fazia concomitantemente afatinib e dexametasona (indutora da CYP3A4 e da glicoproteína-P).¹⁴ Esta deteção permitiu intervir junto do médico prescriptor, com vista a utilização de uma alternativa farmacoterapêutica.

4.5.3. Medicamentos Sujeitos a Circuitos Especiais de Distribuição

4.5.3.1. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

Perante as características dos MEP relativamente à sua atuação no sistema nervoso central, ao seu potencial abuso e quadros dependência, assim como eventual tráfico ilícito, estes medicamentos estão sujeitos a um circuito fortemente controlado por legislação. Os principais documentos legais que regulamentam estes medicamentos, o Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro e o Decreto-Regulamentar nº 61/94, de 12 de Outubro, consideram MEP todos os medicamentos que contenham como princípio ativo uma das substâncias catalogadas nas tabelas I e II do primeiro documento legal e/ou uma das mencionadas no ponto 1 do artigo 86º do segundo.^{15,16}

Como forma de controlar efetivamente o seu circuito, todos os movimentos de MEP devem ser registados num livro de requisição (designado Anexo X, presente na Portaria nº 981/98 de 8 de junho) de venda exclusiva pela Imprensa Nacional - Casa da Moeda S.A.^{3,17,18} O livro é de formato A5, com folhas autocopiativas, constituídas por um original e um duplicado (Anexo 2.4).

A grande maioria dos SC tem um stock fixo de MEP, que foi pré-definido cooperativamente entre os SC e os SF, estando armazenados em cofre de dupla fechadura, tal como nos SF. As únicas exceções constituem a Urgência Pediátrica, Urgência Geral, Bloco Operatório e UCAD, uma vez que possuindo estes SC a *Pyxis™* os MEP encontram-se armazenados em gavetas próprias deste armário informatizado e não no cofre.

Quando é necessário proceder-se à reposição de stock, o enfermeiro do SC requisitante deve preencher o designado Anexo X, com a identificação do doente, número de processo, medicamento, fórmula farmacêutica, dosagem e quantidade. Cada folha do Anexo X apenas pode conter uma substância ativa³, isto é, se for necessário dois MEP para um mesmo doente têm que ser preenchidas duas folhas do Anexo X (embora, numa folha possamos ter diferentes doentes, desde que o MEP seja o mesmo).

Depois de devidamente assinado o registo de administração do MEP no anexo X, pelo enfermeiro, validado mediante assinatura do diretor do serviço ou legal substituto, o mesmo é enviado aos SF cabendo ao farmacêutico a responsabilidade de validar a requisição. Verificada a conformidade da requisição, o farmacêutico assina e procede à cedência do MEP, sendo necessária também a assinatura do representante do SC que recebe o MEP.

O original do Anexo X permanece nos SF, enquanto o duplicado acompanha o MEP para o respetivo SC. Finalizada a dispensa da medicação, procede-se a imputação informática dos MEP, registando-se o lote cedido.

O número de imputação é escrito no original do anexo X, sendo que no dia seguinte todas dispensas são conferidas pelo farmacêutico. Posteriormente a documentação é entregue à assistente técnica dos SF responsável por enviar, trimestralmente, ao INFARMED o registo informático de todos os movimentos dos MEP.

No caso dos SC que dispõem do *Pyxis™* não é necessário o anexo X para a requisição de MEP, uma vez que a reposição é feita pelo farmacêutico responsável com base na listagem obtida através da consola central do *Pyxis™*, devidamente homologada pelo INFARMED.

Na minha passagem pelo sector colaborei na reposição dos *Pyxis™*, na cedência de MEP, na respetiva imputação e conferência das dispensas.

Mensalmente, o farmacêutico desloca-se aos SC para conferir/contar os *stocks* de MEP e as respetivas validades, podendo realocar certos medicamentos para outros serviços onde haja maior rotatividade, de modo a evitar desperdícios. Esta monitorização constitui um dos indicadores mensais de qualidade do sector (nº de visitas efetuadas/nº de serviços previstos visitar), pretendendo-se que todos os meses sejam visitados todos os SC que tenham *stock* de MEP.

Semanalmente, são efetuadas contagens dos MEP presentes nos cofres do armazém 20 e no armazém 10, confrontando-se os valores obtidos com o *stock* informático. Esta contagem é realizada pelo farmacêutico em colaboração com a assistente administrativa dos SF. O número de não conformidades detetadas constitui um indicador de qualidade.

Durante o meu estágio, auxiliiei nas contagens dos MEP, assim como acompanhei os farmacêuticos nas deslocações aos SC para a conferência dos MEP. Também no período de estágio neste sector, como já referido, ajudei na reorganização do cofre dos MEP, uma vez que a reposição dos *stocks* de benzodiazepinas nos SC iria passar a ser realizada de forma idêntica ao circuito dos MEP.

4.5.3.2. Medicamentos Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados constituem, por definição, todos os medicamentos derivados do plasma humano (ex: albumina humana, imunoglobulina G humana, entre outros). O sector do ambulatório é o responsável por efetuar a distribuição dos hemoderivados aos SC do CHCB e aos doentes em regime de ambulatório (hemofílicos).³

Dado o potencial para transmissão de doenças infecciosas associadas aos hemoderivados, estes medicamentos estão sujeitos a um rigoroso controlo que permite garantir a sua rastreabilidade, para eventual investigação de uma relação de causalidade. O Despacho nº1051/2000 de 14 de Setembro regula todo o processo de registo associado aos circuitos dos hemoderivados.¹⁹

Porém, recentemente este despacho foi alterado pelo Despacho n.º 10286/2017, de 17 de Novembro, o qual determina que todos os registos dos hemoderivados devem ser efetuados em sistema informático, com obrigatoriedade a partir de 1 de Julho de 2018.²⁰ Todavia, durante o meu estágio os atos de requisição, distribuição e administração dos hemoderivados eram ainda registados em impresso “físico” próprio emitido exclusivamente pela Imprensa Nacional - Casa da Moeda S.A, tal como preconizado no Despacho nº1051/2000 de 14 de Setembro e, por isso, será com base neste sistema que basearei o meu relatório.

O impresso mencionado em cima é de formato A4, de folhas autocopiativas e composto por duas vias: “via farmácia” e a “via serviço”. As duas vias são idênticas diferenciando-se apenas pela presença do quadro D (registo de administração) na “via de serviço” (Anexo 2.5 e 2.6). Os restantes quadros (A,B e C) são iguais para ambas as vias.

Sumariamente, o quadro A diz respeito à identificação do médico prescriptor e do doente. O quadro B apresenta a requisição (hemoderivado, dose, duração do tratamento) e a respetiva justificação clínica. O preenchimento destes dois quadros é da responsabilidade do prescriptor/serviço requisitante. O quadro C corresponde ao registo de distribuição e é preenchidos pelos SF, colocando-se o número sequencial do registo de distribuição, o hemoderivado dispensado, lote, quantidade, laboratório fornecedor e o número de certificação do INFARMED (o certificado de autorização de utilização de lote do INFARMED acompanha o hemoderivado na receção da encomenda). Por último, o quadro D é preenchido pelo enfermeiro responsável pela administração, registando a data da administração, o hemoderivado, quantidade e lote.

Para que seja dispensado o hemoderivado é necessário que o impresso com as duas vias seja enviado para os SF. O farmacêutico encarregue-se de validar a prescrição e verifica se os quadros A e B estão corretamente preenchidos pelo serviço requisitante. Dada a validação, preenche o quadro C com os dados do hemoderivado. Todos os medicamentos a serem cedidos são etiquetados com o nome, nº de processo do doente e o serviço a que se destinam. No final,

o colaborador do serviço requisitante assina conforme lhe foi entregue a medicação e efetua-se a imputação informática do hemoderivado.

A “via serviço” é enviada, juntamente com o hemoderivado, para o serviço requisitante onde posteriormente, o quadro D é preenchido pelo enfermeiro (esta fica arquivada no processo clínico do doente), enquanto a “via farmácia” fica arquivada nos SF. A dispensa da medicação aos doentes com hemofilia, em regime de ambulatório constitui a única exceção em que tanto a “via farmácia” como a “via serviço” do impresso dos hemoderivados ficam arquivadas nos SF.

Medicamentos não administrados devem ser devolvidos à farmácia, no prazo de 24 horas, devendo constar no quadro D a indicação dessa devolução (datada e assinada), cabendo também ao farmacêutico anotar a quantidade devolvida e o número de registo da devolução.³

Durante o meu estágio assisti e realizei algumas dispensas de hemoderivados, bem como procedi à sua imputação informática e conferência (no dia seguinte à dispensa).

O fecho do circuito dos hemoderivados constitui outras das responsabilidades dos farmacêuticos, na qual colaborei. Todos os meses, são seleccionados aleatoriamente um determinado número de impressos de hemoderivados e procede-se à visita dos respetivos SC para conferir se o quadro D da “via serviço” se encontra corretamente preenchido (data de administração, quantidade administrada, lote, assinaturas, devoluções, etc.), encerrando assim o circuito. O fecho dos circuitos dos hemoderivados constitui um dos objetivos de qualidade, pretendendo-se fechar 30 circuitos, trimestralmente.

Adicionalmente ao fecho dos circuitos, anualmente são realizadas auditorias internas aos hemoderivados pela comissão transfusional. Para tal, é feita uma amostragem do número total de hemoderivados dispensados durante o ano (tentando abranger SC que normalmente cometem mais erros). Posteriormente, é verificado se todos os campos dos quadros A,B, C e D estão corretamente preenchidos pelo serviço requisitante, SF ou enfermeiros, respetivamente. Durante o meu estágio, efetuei a amostragem dos registos dos hemoderivados a serem analisados na auditoria.

5. Farmacotecnia

Ao contrário do que acontecia há algumas décadas atrás, atualmente a necessidade de produção de medicamentos em contexto hospitalar é reduzida. Sendo que a farmacotecnia destina-se sobretudo à preparação de estéreis (citotóxicos, bolsas de nutrição parentérica), à reembalagem de dose unitárias sólidas e às preparações para doentes/populações específicas (por exemplo: soluções pediátricas).²

O sector da Farmacotecnia do CHCB encontra-se responsável por cinco áreas distintas: a preparação de nutrição parentérica (NP) e outras preparações estéreis, manipulação e preparação de medicamentos citotóxicos (CT), reembalagem de medicamentos, preparação de manipulados não-estéreis e produção de água purificada.

Estas cinco áreas encontram-se distribuídas por 3 espaços físicos: a sala de preparação de estéreis onde se localizam dois sistemas modulares de salas limpas *Misterium*, um destinado à preparação de CT e outro à preparação de NP e outros estéreis; o laboratório de farmacotecnia onde se preparam os manipulados não-estéreis e a água purificada; e a sala de reembalagem.

Relativamente aos recursos humanos este sector conta com dois farmacêuticos e um TDT.

O sector da Farmacotecnia está igualmente responsável por efetuar a farmacovigilância de alguns medicamentos, sendo que durante o meu estágio encontravam-se sobre monitorização o Nivolumab, o Pembrolizumab e a Vinflunina.

Tive também a oportunidade de observar a notificação de uma reação adversa a um CT (Pemetrexedo). A notificação surgiu por parte da médica que acompanhava o doente, sendo que foi pedida a colaboração do farmacêutico para o preenchimento da Ficha de Notificação de Reações Adversas a Medicamentos, nomeadamente no que diz respeito aos campos do “Medicamento suspeito” e “Medicação concomitante”.

5.1. Preparação de Formulações Estéreis

5.1.1. Preparação de Nutrição Parentérica e Outras Preparações Estéreis

A NP visa fornecer o aporte total ou parcial de macro e micronutrientes por via intravenosa, nos doentes incapazes de satisfazer as suas necessidades nutricionais através da ingestão oral de alimentos. Trata-se de uma terapêutica segura e eficaz, quando realizada de forma correta e adequada.

Uma das condições necessárias para a produção de bolsas NP é a sua esterilidade, deste modo a sua reconstituição e aditivação é realizada num sistema modular de salas limpas *Misterium*.

Este sistema modular encontra-se dividido em dois espaços: a pré-sala ou antecâmara onde operador se equipa e efetua a higienização e desinfeção das mãos; e a sala de preparação onde se encontra a Câmara de Fluxo de ar Laminar Horizontal (CFLH), e em que se efetua a reconstituição e aditivção das bolsas de NP.

Ambas as áreas possuem uma pressão positiva relativamente à pressão atmosférica. A pressão a pré-sala deve encontrar-se compreendida entre os 1-2 mmH₂O, enquanto na sala de preparação os valores devem estar entre 3-4 mmH₂O. A temperatura deve ser sempre inferior a 25°C (Tabela 2.3).

Tabela 2.3 - Valores de temperatura e pressão do sistema modular da NP.

Pressão da Sala de Preparação	3-4 mmH ₂ O
Pressão da Pré-sala/Antecâmara	1-2 mmH ₂ O
Temperatura	< 25°C

A CFLH dispõe de um filtro HEPA (*High efficiency particulate air*) que filtra o ar que entra na zona de preparação. A entrada deste ar orientado horizontalmente origina uma pressurização positiva na zona de trabalho, garantindo assim a proteção microbiológica do produto.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar e preparar regularmente diferentes bolsas NP através da técnica asséptica (Anexo 2.7).

O processo inicia-se com a prescrição médica, efetuada eletronicamente. Cabe ao farmacêutico validar a prescrição e transcrevê-la para secção da NP do sistema informático, uma vez que não existe conexão direta com a secção da prescrição médica. Validada prescrição inicia-se o processo de preparação.³

A CFLH deve ser ligada 30 minutos antes de se iniciar a manipulação, para garantir que estabilizou.² Posto isto, é necessário proceder-se ao levantamento do lote da bolsa e de todos os aditivos necessários, sendo posteriormente emitida uma ficha de preparação e um rótulo.

Todo o material que seja necessário à elaboração da preparação (bolsa, seringas, ampolas, etc.) dá entrada na sala de preparação através de um transfer de dupla porta, que possui um sistema de encravamento que impede a abertura em simultâneo da porta interna e externa. Este sistema impede que seja perturbado o ambiente asséptico e a diferente pressurização.

O CHCB possui quatro bolsas distintas de NP disponíveis para prescrição (Anexo 2.8). Estas diferenciam-se quantitativamente na sua composição, aporte calórico e na veia de administração (veia periférica ou central). A diferença entre uma bolsa NP periférica e central reside na sua osmolalidade, maior osmolalidade para bolsas a administrar em veias centrais e

vice-versa. Deste modo, uma bolsa periférica pode ser administrada numa veia central, mas o contrário não é possível dado o risco de tromboflebitas.³ Devido o risco associado na administração na NP é sempre sublinhado/salientado no rótulo a veia de administração.

As bolsas são constituídas por macronutrientes e eletrólitos, encontrando-se divididas em três compartimentos selados contendo: solução de glucose monohidratada, emulsão lipídica e solução de aminoácidos com eletrólitos.

A reconstituição e aditivação das bolsas de NP deve ser feita segundo as indicações fornecidas pelo laboratório/fabricante. Durante o estágio preparei bolsas tanto da *SmofKabiven*® como da *Nutriflex*®, sendo que as indicações para cada laboratório são diferentes (ver anexo 2.9). Sucintamente, a diferença reside na ordem de adição dos aditivos. Visto que nas *SmofKabiven*® se rompe logo todos os compartimentos no primeiro passo, enquanto na *Nutriflex*® primeiro rompe-se o selo que separa o compartimento dos aminoácidos e da glucose, adiciona-se os oligoelementos e só posteriormente se mistura os lípidos.

No final de cada preparação é efetuado um controlo de qualidade, sendo inspecionada a integridade física da embalagem, a ausência de partículas em suspensão, a inexistência de precipitação, separação de fases e é feita a verificação do rótulo.³ Após todas as verificações a preparação é considerada conforme ou não-conforme. Já validadas as bolsas são envoltas em sacos fotoprotetores (de alumínio), rotuladas e armazenadas no frio até serem transportadas para o serviço correspondente.

Embora as bolsas de NP possuam uma validade relativamente alargada, quando reconstituídas estas possuem apenas 6 a 7 dias de validade se permanecerem no frio, ou 24 h a 48 h quando à temperatura ambiente. A validade das bolsas depende de cada laboratório (Anexo 2.7).

Quando uma bolsa é preparada mas não chega a ser usada pelo doente, pode ser efetuado uma reaproveitamento da mesma caso ainda esteja dentro da validade. Para tal, tem que se rotular a bolsa com o nome do novo doente e imputar essa bolsa ao novo doente no sistema informático (Esta situação trata-se de uma intervenção com impacto económico positivo).

Às sextas-feiras são preparadas bolsas para o fim-de-semana, colocando-se nas câmaras frigoríficas de forma estratificada (prateleira de cima - sexta; prateleira do meio - sábado; prateleira do fundo - Domingo).

5.1.2. Preparação de Medicamentos Citotóxicos

O CHCB dispõem de uma unidade centralizada para a preparação de CT, onde são preparados todos os CT a serem administrados no hospital.³ Esta unidade centralizada é constituída por um sistema modular de salas limpas *Misterium*, que tal como o da NP, está dividido em dois espaços: a Pré-sala ou antecâmara e uma sala de preparação. A diferença para o sistema modular da NP reside essencialmente nas pressões verificadas em cada sala e na câmara de fluxo de ar laminar usada.

Dada a perigosidade dos CT é usada uma câmara de segurança biológica - Câmara de Fluxo de ar Laminar Vertical (CFLV) de Classe II, tipo B. Este tipo de câmara garante a proteção não só do produto (como acontecia na CFLH), mas também dos operadores e do ambiente.²¹ Esta tripla proteção deve-se ao facto de possuir 2 filtros HEPA horizontais: um filtra o fluxo de ar descendente que entra na zona de trabalho; o outro filtra o ar expulso para o exterior.

Relativamente às pressões, a sala de preparação deve ser mantida a uma pressão negativa (< 0 mmH₂O), enquanto a pressão da antecâmara deve ser superior à pressão atmosférica (> 1 mmH₂O). Deste modo, substâncias contaminantes não poderão passar para a pré-sala e consequentemente para a sala de preparação, bem como em caso de derrame os CT ficarão retidos na sala de preparação.²¹ Relativamente à temperatura esta deve ser mantida abaixo dos 25 graus (Tabela 2.4).

Tabela 2.4 - Valores de temperatura e pressão do sistema modular de CT.

Sala de Preparação	< 0 mmH ₂ O
Pré-sala/Antecâmara	> 1 mmH ₂ O
Temperatura	< 25°C

Todos os dias são apontados os valores de pressão e temperatura das câmaras, verificando se estão dentro dos valores parametrizados.

O processo de preparação de citotóxicos pelos SF começa com a prescrição eletrónica do médico do protocolo de quimioterapia (QT). Embora os farmacêuticos tenham acesso prévio a todos os elementos da prescrição, incluindo uma lista dos doentes previstos fazerem QT nesse dia, apenas será preparado o CT após telefonema por parte dos enfermeiros do Hospital de Dia a confirmar que o doente está presente e que dado os valores das análises (ex: não apresentar trombocitopenias, neutropenias graves, etc.) pode fazer QT. A hora da confirmação é apontada, visto que o tempo que decorre desde a confirmação até à entrega do CT constitui um dos indicadores de qualidade.

Dada a confirmação pelo Hospital de Dia, os farmacêuticos procedem à validação da prescrição médica verificando: se a terapêutica é adequada à patologia e se as doses prescritas e calculadas pelo sistema são corretas.

O cálculo da dose para cada medicamento é feito automaticamente pelo sistema informático, com base nos parâmetros do doente (peso, altura, sexo, creatinina sérica, idade) e na fórmula previamente introduzida. Contudo, como forma de controlo da assertividade do sistema, semanalmente é escolhido aleatoriamente um protocolo e calculado manualmente a dosagem de um medicamento para um determinado doente. Durante o meu estágio neste sector colaborei na verificação da dose de carboplatina, do protocolo de Pemetrexedo/Carboplatina que se usa no tratamento de neoplasias do pulmão (Anexo 2.10). Para tal recorri à fórmula de *Calvert*, que tem em conta a idade, creatinina sérica (mg/dL), peso (Kg), AUC pretendida (no caso, 5 AUC), sexo (Homem - 1; Mulher - 0,85). Dada a sua nefrotoxicidade, a taxa filtração glomerular é um fator importante no cálculo da dose da carboplatina. Porém para a maior parte dos CT a dose administrar é calculada em função da superficial corporal (mg/m^2) do doente (Anexo 2.10). Colaborei também na confirmação do protocolo do nivolumab (3 mg/Kg).

Validada a prescrição é impressa em duplicado o formulário de CT de cada doente, onde consta a identificação do doente (nome, idade, altura, peso), diagnóstico, protocolo de QT, dia do ciclo de tratamento, medicação a preparar (DCI e dosagem), via de administração, volume do solvente onde diluir, tempo de administração. É também emitido o rótulo respeitantes à QT a preparar onde consta muita da informação anterior, destacando aqui a presença do volume de fármaco e solvente a usar, o que facilita muito o processo de preparação do operador dentro da câmara. No rótulo a designação de medicamento “Citotóxico” encontra-se destacada/sublinhada.

No formulário de CT de cada doente além dos medicamentos CT e dos solventes, estão também descritos os medicamentos usados como pré-medicação em QT. Esta pré-medicação é constituída sobretudo por anti-eméticos (Ex: ondansetron, metoclopramida que contrariam a emese associado à QT); anti-histamínicos H_1 e H_2 (ex: ranitidina, hidroxizina, clemastina) e corticosteróides (ex: dexametasona) para minimizar as reações de hipersensibilidade; anticolinérgicos (ex: atropina usada principalmente para contrair a excessiva estimulação colinérgica desencadeada pelo irinotecano); diuréticos (ex: furosemida usada para garantir um débito urinário que permitia eliminar cisplatina); ansiolíticos, calmantes (ex: lorazepam). Enquanto estagiário, fiquei responsável por preparar esta pré-medicação para os doentes.

Depois de seleccionados todos os medicamentos, soluções de diluição e dispositivos (ex: bombas perfusoras) a usar deve-se registar o lote, validade e quantidades a utilizar (Folha de Registos da preparação). Reconfirmação por outro farmacêutico.³

Posto isto, podemos passar à preparação propriamente dita. A CFLV deve ser ligada 30 minutos antes da manipulação para garantir que a câmara estabilizou. Primeiro todo o material é disposto num tabuleiro metálico que será colocado no transfer do sistema modular. Este transfer permite a transferência de material da sala de exterior para a sala de preparação, possuindo um sistema de segurança que impede que as duas portas do transfer estejam abertas em simultâneo.³

É sempre colocado no transfer e preparado “um doente de cada vez”, isto é, apenas se coloca no transfer e se encontra a ser preparado os medicamentos referentes ao tratamento de um doente. Esta medida permite minimizar muitos erros.

O operador antes de entrar na pré-sala deve retirar relógios e todos os acessórios, assim como a bata branca que normalmente usa. Deve vestir uma farda própria para o efeito. De seguida entra na pré-sala coloca a touca, máscara P2 ou P3, cobre sapatos e procede à lavagem asséptica das mãos.^{2,21} Depois de ter as mãos secas, veste a bata esterilizada e coloca dois pares de 2 luvas: o primeiro de luvas normais e o segundo de luvas esterilizadas apropriadas ao manuseamento de CT. Posto isto dá entrada na sala de preparação.

Relativamente ao material usado na manipulação, deve utilizar-se seringas de volume superior ao que se pretende aspirar e com conexões “*luer-lock*” (diminuem possibilidade de desconexão durante a manipulação). Deve usar-se igualmente spikes, visto que facilitam a reconstituição e aspiração do fármaco, pela compensação automática da pressão (à exceção de medicamentos à base de micelas, uma vez que os filtros podem reter as partículas do fármaco).²¹ Deve evitar-se ao máximo misturar-se diferentes marcas do mesmo princípio ativo.

Concluída a preparação, o citotóxico é embrulhado em papel de alumínio, cola-se o rótulo previamente preparado e coloca-se a sinalética (elaborada pelos SF do CHCB) em função da agressividade tecidual do medicamento (vesicante, irritante, neutro/não-agressivo).³ Posteriormente, reembala-se primeiramente os CT num saco transparente de poliuretano, juntamente com a pré-medicação agrafada num saco aparte e secundariamente num saco auto-adesivo apropriado para CT (“*Codan Cyto Chemoprotect*”).

Segue-se o transporte do CT para o hospital de dia/enfermaria do serviço, que é efetuado por um AO dos SF em maletas herméticas especificamente destinadas para esse efeito e devidamente identificadas como “Transporte de Citotóxicos”. A acompanhar os CT vai o duplicado do formulário de CT do doente, que deve ser assinada pelo enfermeiro do serviço, assim como deve anotar as horas a que recebeu a medicação.

Finalizadas as preparações o sistema modular permanece em funcionamento mais 20/30 min para eliminar todas as partículas que possam lá ter ficado.²

Durante o período de estágio observei a preparação de diversos medicamentos CT de um variado número de protocolos de quimioterapia, os quais apresento resumidamente no Anexo 2.10. Saliento que dos resultados apresentados na tabela existem protocolos que não são de natureza oncológica: metotrexato (via subcutânea) para a artrite reumatoide; o uso off-label do metotrexato administrado em dose única, IM, 50 mg/m² para a interrupção de uma gravidez ectópica; o, igualmente, uso *off-label* do bevacizumab (via intravítrea) para o edema macular (edema da retina); alfa-glucosidase alfa, 20 mg/m², administrada para a doença de Pompe (défice da enzima α -glucosidase ácida, que é responsável por degradar o glicogénio lisossómico em glucose)

No processo em si, colaborei na preparação da pré-medicação, na assistência ao operador e na reembalagem. Tive também a oportunidade de preparar duas suspensões de uso intravesical de Bacilo *Calmette-Guérin* (BCG), um circuito fechado, para a neoplasia maligna da bexiga.

Colaborei igualmente nas estimativas de previsão de consumo de medicamentos, com base no levantamento dos protocolos de QT dos doentes programados para a semana seguinte. Esta estimativa permite-nos ter uma ideia de quais (e quantos) fármacos vão ser necessários, evitando assim possíveis ruturas de *stock*.

No CHCB existe rotatividade entre os farmacêuticos que preparam os CT, de maneira a minimizar a sua exposição aos mesmos.^{3,21}

Durante um dia de preparações, frascos com remanescentes de medicamento cuja estabilidade seja de algumas horas, são colocados à parte na CFLV, de maneira a que, caso haja mais alguma preparação com o mesmo princípio ativo, possa ser reaproveitado. Esta racionalização dos recursos é possível graças a centralização da produção de CT.

Dada a perigosidade do manuseamento de CT todos os profissionais de saúde do serviço devem ter conhecimento de como agir face a um derrame/exposição acidental.²¹ Um *kit* para contenção de derrame de citotóxicos está disponível em todas as áreas onde se manuseiam citotóxicos. No CHCB, especificamente, encontra-se um *kit* nos seguintes locais: no interior da sala de preparação de citotóxicos, no exterior do sistema modular (na sala de preparação de estéreis), no armazém central e na área de receção de medicamentos.

Este *kit* está de acordo com o Manual de Preparações de Citotóxicos da OF, contendo equipamento de proteção individual (EPI): bata (impermeável, frente fechada, mangas compridas, punhos elásticos), máscara de proteção respiratória (P3), luvas apropriadas para manusear CT, óculos de segurança, touca, protetor de sapatos. Além do EPI, possui também um contentor rígido estanque próprio para cortantes, compressas absorventes, resguardos absorventes descartáveis, material de demarcação (fita adesiva grossa- vermelha e branca),

saco do lixo de plástico espesso vermelho, pá e pinça para recolha de vidros, solução de irrigação de cloreto de sódio 0,9 %, detergente alcalino para remoção de resíduos citotóxicos.²¹

Adicionalmente ao *kit*, existe um dispositivo de emergência para irrigação dos olhos situada à entrada da sala de preparação dos CT, em caso de olhos terem sido afetados.

Relativamente ao tratamento de resíduos todo o material corto/perfurante (agulhas, *spikes*, ampolas), seringas, frascos vazios ou contendo remanescentes de CT devem ser colocados numa *biobox* (contentor rígido estanque) e posteriormente colocados num saco de plástico vermelho identificado com o rótulo “Lixo Citotóxico”. Tudo o que não seja cortante (desde as luvas externas do operador, compressas, etc.) usado na manipulação dos CT deve também ser colocado num saco vermelho. Por último, os folhetos informativos, os invólucros das seringas e outro material de papel deve ser colocado em sacos pretos (lixo doméstico).

5.1.3. Controlo Microbiológico

Um dos indicadores de qualidade do sector de Farmacotecnia diz respeito ao controlo microbiológico, que se traduz no número de ensaios negativos sobre o número total de ensaios realizados.

Existem 4 tipos de controlo biológico realizados: controlo do produto, controlo de superfície, controlo das “dedadas de luvas”, controlo de ar passivo. À exceção do controlo de ar passivo, que é feito trimestralmente, todos os outros controlos são feitos semanalmente.³ Durante a minha permanência no sector tive a oportunidade de assistir e colaborar na recolha de amostras para os quatro tipos controlos.

Para todos os controlos as amostras são recolhidas tanto na sala de preparação de CT como na de NP, assim sumariamente:

- NP e CT (produto) - semanal
- NP e CT (superfície zaragatoa) - semanal
- NP e CT (amostra de ar passivo) - trimestral
- NP e CT (“dedadas de luvas”) - semanal

No controlo do produto, no caso da NP, são recolhidas duas amostras de 5 mL, com a bolsa já reconstituída. Nos CT o processo é ligeiramente diferente, umas vezes que não é recolhida uma amostra de um CT, mas sim uma amostra de água para preparações injetáveis mais uma amostra de cloreto de sódio (NaCl) 0,9 %. Começa-se por abrir as ampolas no interior da CFLV, aguarda-se uns segundos com as ampolas abertas e posteriormente recolhesse duas amostras de 2,5 mL de água mais duas amostras de 2,5 mL de NaCl. No final de recolhidas envia-se para o Laboratório de microbiologia (LM) do CHCB.

No controlo de superfície, temos uma zaragatoa embebida em meio de cultura que passamos por dois locais específicos da câmara de fluxo laminar (uma zona é fixa, devido a ser o local onde decorre a maior parte da manipulação e a outra varia de semana para semana).³ Posto isto, a zaragatoa é colocada num tubo estéril e mandado para análise. Mensalmente é efetuado este controlo nas salas limpas dos sistemas modulares.

No controlo das “dedadas de luvas” o operador pressiona ligeiramente os dedos da mão numa placa de gelose de sangue (uma placa para cada mão). As placas são enviadas para análise.

Por último, o controlo trimestral do ar passivo consiste em deixar 6 placas contendo 3 meios diferentes (Sabouraud, gelose de sangue e gelose de chocolate) no interior da câmara de fluxo laminar e na sala limpa (Sabouraud e gelose de chocolate ficam no interior da CFL, enquanto que a gelose de sangue fica fora, na sala limpa). Para cada um dos meios temos 2 placas, uma fica aberta, permitindo que possa haver a sedimentação, e a outra permanece fechada (controlo negativo). Deixamos as placas durante quatro horas e posteriormente enviamos para o laboratório, para verificar se existiu algum crescimento microbiano.

Todos os controlos efetuados, durante o meu estágio, deram negativos, 1 <UFC.

5.2. Preparação de Manipulados Não-Estéreis

No CHCB a preparação dos manipulados não-estéreis está ao cargo de um TDT, sendo da competência do farmacêutico supervisionar e validar todo o processo, seguindo as Boas Práticas descritas na Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho.²²

Durante o estágio neste sector colaborei na preparação de alguns manipulados não estéreis, especificamente uma solução aquosa de permanganato de potássio 0,01 %, uma pomada de ácido fusídico 2 % + pomada de betametasona 0,1 %(1:1) 60 g (ambas requisitadas pela cirurgia 2) e uma solução oral de prednisolona 5 mg/mL (0,5 % m/V) (destinada à pediatria).

A preparação do manipulado começa por um pedido de um SC, prescrição médica ou de outro setor dos SF. Depois de validado o pedido por um farmacêutico gera-se uma guia de produção no sistema informático, sendo emitida uma ficha de preparação e o rótulo em duplicado.³

Nesta ficha de preparação consta todas as matérias-primas a utilizar, com espaços para indicação do nº de lote, prazo de validade e origem da matéria-prima. Além disso, encontra-se descrito por etapas toda a técnica de preparação, assim como os ensaios de verificação a efetuar no final da preparação.

Antes de começar a preparação deve-se verificar a limpeza do laboratório, do material e dos equipamentos a utilizar. De forma a minimizar o risco de contaminações cruzadas, e em última análise garantir a segurança do doente, o material do laboratório de farmacotecnia do CHCB

encontra-se dividido em 2 grupos. O material destinado a formulação de preparações de uso interno está sinalizado com cor verde, enquanto o material para manipulados de uso externo está identificado com cor vermelha. Inclusive o seu armazenamento é feito em armários separados.

Aquando da produção propriamente dita, operador deve estar devidamente equipado com touca, máscara, luvas, bata e cobre-sapatos para evitar a contaminação do manipulado. No final, é necessário proceder-se aos ensaios de verificação que se baseiam nomeadamente na observação das características organolépticas: cor (ex: cor roxa característica do permanganato de potássio), aspeto (homogéneo ou não), odor; no pH do manipulado (caso se adequa) e na quantidade produzida. Se todos os aspetos estiverem em conformidade a preparação é aprovada, procedendo-se à embalagem e rotulagem.²²

Além de outras informações (ex: identificação do doente, condições de conservação, etc.) o rótulo contém a indicação de qual a via de administração. No caso de o manipulado se destinar a uso externo, cola-se a sinalética “uso externo” com fundo vermelho para minimizar o risco de erro na administração. Uma das cópias do rótulo é anexado à ficha de preparação.

Juntamente com o rótulo todas as embalagens são também devidamente identificadas com pictogramas que ajudam na diferenciação e no esclarecimento do grau de toxicidade do manipulado: verde para formulações com toxicidade reduzida (ex: solução Prednisolona 0,5%), amarelo para toxicidade intermédia e vermelho para toxicidade elevada (ex: Solução de Permanganato de Potássio 0,01%)

O farmacêutico com a função de supervisionar a preparação dos manipulados é o responsável por validar todo este processo de produção, sendo que só após a sua validação final o manipulado pode seguir para a distribuição. A validação do farmacêutico não se resume apenas ao processo e ao produto final, mas também têm a função de garantir que as matérias-primas satisfazem as exigências da monografia da Farmacopeia Portuguesa e/ou europeia através da conferência do boletim de análise que acompanha as matérias-primas, aquando da sua aquisição/receção.

5.3. Produção de Água Purificada

O laboratório de Farmacotecnia possui um purificador de água (*Micromeg*®) que é usado para produzir água para preparações de uso externo. Embora o purificador tenha um mecanismo que nos permite verificar o funcionamento da bateria e a condutividade da água (o ponteiro têm que ir para a zona verde), tal não nos garante que a água esteja de acordo com todas as outras especificações da farmacopeia. Deste modo, por uma questão de segurança opta-se por usar água para preparações injetáveis quando se pretende produzir um manipulado de uso interno. Sempre que é usado o purificador deve ser preenchido um registo com a data, hora, volume extraído, verificação da bateria e da qualidade da água, assinatura do preparador.³

5.4. Reembalagem de Medicamentos

A reembalagem de medicamentos sólidos orais (comprimidos, cápsulas) é uma peça-chave na distribuição de medicamentos em dose unitária. Esta permite aos SF disporem do medicamento na forma individualizada o que diminui o tempo de enfermagem dedicado a preparação da medicação a administrar, reduz o risco de contaminação, erros de administração e possibilita uma melhor gestão de recursos.²

A reembalagem destina-se sobretudo a medicamentos que tenham necessidade de fracionamento ou cujo acondicionamento seja multidoso (frascos). Este processo é efetuado na Sala de Reembalagem, com recurso a máquinas automáticas e/ou semi-automáticas de reembalagem, que facilitam e aceleram o procedimento. O CHCB dispõem de uma máquina semi-automática (MSAR) usada para reembalar medicamentos fotossensíveis e/ou citotóxicos e possui também uma máquina automática - FDS (*Fast Dispensing Machine*), destinada à reembalagem de todos os outros princípios ativos.

Quando necessário, o desblisteramento e fracionamento dos comprimidos são executados numa área destinada para esse efeito, previamente desinfetada com álcool a 70 %.³ No carregamento da FDS e MSAR deve-se proceder igualmente à desinfecção das cassetes/pratos antes da colocação dos comprimidos/cápsulas.

Embora todo este processo de reembalagem seja desempenhado por um TDT, é o farmacêutico que tem a responsabilidade de validar o carregamento da FDS, bem como de validar as mangas com os medicamentos já reembalados pela FDS e pela MSAR. Tem de verificar o princípio ativo, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor quantidade, lote, validade do medicamento introduzido e integridade da manga. Finalizada a verificação é anexada à folha de registo da reembalagem a cartonagem do medicamento e uma saqueta vazia da manga, como comprovação da conformidade do processo. Caso haja alguma não-conformidade esta deve ser registada (constitui um dos indicadores de qualidade) e corrigida. Durante a minha presença neste sector, coube-me a responsabilidade de efetuar estas validações.

Dado estarmos a “violar” o invólucro original do medicamento, a validade atribuída ao medicamento reembalado é de 6 meses, a menos que a validade original seja inferior a esse período, neste caso atribui-se a validade original.^{2,3}

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de colaborar no reembalamento de um fármaco fotossensível, a nitroglicerina comprimidos sublinguais, efetuado pela MSAR. Sucintamente, deve começar-se por ligar a máquina para aquecer as prensas que vão selar o invólucro, se seguida desinfeta-se os pratos da MSAR onde serão colocados os comprimidos e procede-se à reembalagem. A MSAR é usada para fármacos fotossensíveis devido à película fotoprotetora das saquetas.

Aquando do reembalamento de medicamentos fracionados é adicionado ao rótulo um pictograma identificativo da fração associado às cores do semáforo: cor amarela para metades (1/2); cor verde para ¼ ou 1/3 e vermelho para 2/3. A utilização desta sinalética permite uma melhor diferenciação das frações e assim uma minimização do risco de trocas.

6. Farmácia Clínica

6.1. Acompanhamento das Visitas Clínicas

Os farmacêuticos da dose unitária, além das tarefas já descritas neste relatório, integram também equipas multidisciplinares de profissionais de saúde (médicos, enfermeiros, fisioterapeutas, nutricionistas, por vezes terapeutas da fala) que realizam visitas semanais a alguns SC do CHCB. Nestas visitas, de uma maneira geral, é exposto e discutido o diagnóstico, situação e historial clínico do doente, assim como a terapia farmacológica, com vista a otimizar a terapêutica de cada doente. O ponto-chave da intervenção do farmacêutico será previsivelmente nas decisões farmacoterapêuticas.

Durante o meu estágio nos SF do CHCB tive a oportunidade de acompanhar as visitas clínicas aos serviços de gastroenterologia, cirurgia 1 e 2, à UCI e à unidade de AVC, onde constatei a importância do farmacêutico nas resoluções farmacoterapêuticas (ex: alterações de posologia, durações de antibioterapia, alternativas terapêuticas a um determinado medicamento, sugestão da transições da via injetável para a via oral, entre outras).

Para além, do contributo que cada profissional de saúde pode prestar para uma melhor decisão terapêutica, estas visitas permitem que todos estejam em relativa sintonia relativamente conhecimento do doente e situação a tratar, bem como fortalece as ligações entre os diferentes serviços do hospital.

6.2. Farmacovigilância

Para além da farmacovigilância passiva, isto é, a deteção/notificação de reações adversas a medicamentos por indicação espontânea do doente. Os farmacêuticos do CHCB devem realizar farmacovigilância ativa de alguns fármacos, ou seja, através de uma intervenção pró-ativa junto do doente (ou do médico e/ou enfermeiro encarregues do doente), deve ser o farmacêutico a questionar sobre eventuais efeitos indesejáveis sentidos.

Esta farmacovigilância ativa é feita para medicamentos cuja informação disponível seja limitada (medicamentos sujeitos a monitorização adicional), ou que tenham sido recentemente introduzidos no guia farmacoterapêutico do hospital.³ Anualmente são revistos os medicamentos a monitorizar, sendo que caso não tenham sido notificadas nenhuma reação a um dado medicamento, este pode ser retirado da farmacovigilância e vice-versa.

Cada sector dos SF têm um conjunto de fármacos sob farmacovigilância, os quais foram referenciados na respetiva descrição de cada área.

Enquanto estagiário elaborei o impresso de farmacovigilância do infliximab, relativamente ao seu biosimilar. Este impresso além da descrição geral do medicamento (lote, fármaco, posologia, nome comercial), identificação do doente, medicação concomitante, contém também todos os efeitos adversos que se encontram referidos no seu RCM. Será com base neste impresso que o farmacêutico se desloca aos SC (ou questiona o doente) para registar eventuais reações adversas. Durante o meu estágio, acompanhei a visita a um SC, onde foi questionado o enfermeiro encarregue do respetivo doente acerca de eventuais efeitos indesejados detetados.

6.3. Farmacocinética Clínica

Alguns fármacos possuem uma margem terapêutica estreita, de modo que para se obter a melhor eficácia terapêutica com o menor risco de efeitos adversos é necessário haver uma individualização das terapêuticas farmacológicas. É nesta lógica que a farmacocinética clínica assume um papel preponderante por permitir estabelecer qual a melhor dosagem/posologia para um doente com base nas monitorizações séricas do fármaco.

Os SF do CHCB realizam a monitorização sérica de três antibióticos: vancomicina, gentamicina e amicacina. A colheita das amostras para análise devem ser feita nos tempos mais apropriados para cada fármaco (concentração em vale, em pico, intermédia, estado de equilíbrio estacionário), de maneira a fornecerem a informação pretendida. No caso da vancomicina é sempre preferível a concentração sérica em vale, ou seja, colhida antes da administração de uma nova dose de fármaco. Porém, para os aminoglicosídeos o momento ideal da colheita depende do esquema posológico.

A interpretação dos resultados é feita utilizando o *software* informático *Abbothbase PK System* que com base nos dados do doente (peso, idade, altura, creatinina, dose administrada, datas da administração e a concentração sérica do fármaco a uma dada hora) permite-nos determinar os parâmetros farmacocinéticos (volume de distribuição, clearance e tempo de meia-vida) e consequentemente estimar as concentrações séricas do doente para um dado período no tempo.³ Toda esta informação é útil para estabelecer o regime posológico mais adequado para o doente, com vista a manter as concentrações séricas do fármaco dentro da janela terapêutica e inferiores os limites considerados tóxicos.

Após a análise, o farmacêutico contacta o médico prescriptor propondo-lhe o regime posológico mais adequado. O número de propostas aceites pelo médico, relativamente às monitorizações farmacocinéticas realizadas pelo farmacêutico constitui um dos objetivos de qualidade dos SF, pretendendo-se que seja superior a 90 %.

No decorrer do meu estágio nos SF do CHCB, colaborei ativamente na monitorização farmacocinética de dois doentes, ambos a receber uma terapêutica com vancomicina. Uma vez que acompanhei ambas as monitorizações desde o início da terapêutica até ao seu final, permitiu-me ter uma clara noção de como ajustar e o porquê de se alterar o regime posológico, de maneira a manter os níveis séricos dentro do intervalo pretendido (neste caso, entre 10 - 15 microgramas por mililitro no vale, dado se tratarem de infeções urinárias).

7. Reconciliação Terapêutica

São muitas vezes detetadas discrepâncias entre terapêutica prescrita e a terapêutica efetuada pelos doentes, sobretudo no período pós-internamento hospitalar. Deste modo, os SF do CHCB têm vindo a desenvolver um projeto-piloto de reconciliação terapêutica, que se baseia na elaboração de uma lista completa da medicação do doente no momento da admissão nos Serviços Hospitalares (contendo DCI/nome comercial, apresentação, dosagem, posologia e via de administração), sendo no momento da alta hospitalar cedida uma lista da medicação devidamente atualizada ao doente/cuidador. Esta medida permite reduzir as duplicações, omissões e eventuais erros na medicação, minimizando (ou eliminando) assim os conflitos entre a anterior medicação domiciliária e a medição pós-internamento.²³

Os SF do CHCB encontravam-se, durante o meu estágio, a colaborar com a *Glintt* no desenvolvimento de um *software* que permitisse agilizar este sistema de reconciliação terapêutica, não só para as altas hospitalares, mas também nas transições entre SC e outras unidades de cuidados de saúde.²⁴

8. Informação do Medicamento

A transmissão de informação técnico-científica atualizada sobre os medicamentos a profissionais de saúde e/ou utentes constitui umas das tarefas base dos farmacêuticos hospitalares.

A informação transmitida pode ser dividida em dois tipos: passiva e ativa. A informação passiva corresponde na resposta às questões colocadas por um profissional de saúde ou utente. Os SF registam todas as questões realizadas pelos profissionais de saúde numa base de dados, juntamente com as respetivas respostas e bibliografia utilizada, possibilitando assim uma resposta mais célere a questões futuras idênticas. Relativamente à informação ativa, constitui a informação elaborada por iniciativa dos SF perante a identificação de uma necessidade de maior esclarecimento.³ São exemplos desta informação os folhetos informativos entregues aos utentes em regime de ambulatório e os documentos disponibilizados na *intranet* a todos os profissionais de saúde do CHCB (ex: folhetos de reconstituição de medicamentos, lista de medicamentos perigosos e dos LASA - “*Look-Alike; Sound-Alike*”, entre outros). Adicionalmente, é publicada quadrimestralmente uma *newsletter* dos SF, com objetivo de veicular algumas

novidades e informações (ex: inclusões no Guia Farmacoterapêutico, resultados de estudos clínicos, etc.) aos profissionais de saúde do CHCB.

Como já referi neste relatório, durante o meu estágio colaborei na realização de alguns folhetos informativos, especificamente sobre o Mepolizumab, Dolutegravir e Pertuzumab.

9. Ensaio Clínicos

Além das funções já referidas, a colaboração no circuito dos medicamentos experimentais constitui outra das responsabilidades dos farmacêuticos hospitalares. Deste modo, o SF do CHCB dispõem de um sector de Ensaio Clínicos (SEC), ao qual se encontram alocados, a tempo parcial, dois farmacêuticos (Dr.^a Olímpia Fonseca e Dr.^a Sandra Morgado). Estes têm como funções participar nas reuniões de ensaio clínico, estabelecer os respetivos procedimentos internos e fazer toda a gestão da medicação experimental, no que diz respeito à receção, armazenamento, dispensa e devolução dos medicamentos em estudo.²⁵

No que concerne ao seu armazenamento, os medicamentos experimentais estão segregados dos restantes, localizados num armário com fechadura, no armazém central (armário SEC.1). Este armário encontra-se devidamente identificado e dividido por ensaio clínico. A monitorização dos valores de temperatura e humidade é efetuada diariamente, procedendo-se ao seu respetivo registo, sendo que qualquer desvio às condições estabelecidas é notificado aos responsáveis pelo ensaio.³

Adicionalmente, os SF do CHCB possuem uma sala própria para o SEC onde é efetuada o atendimento/dispensa da medicação em estudo. É também nesta sala que é armazenada a medicação devolvida pelos utentes, a aguardar a recolha do promotor (armário SEC. 2), a documentação relativa aos ensaios clínicos em curso ou encerrados (armário SEC.3 e SEC.4, respetivamente) e os medicamentos experimentais que necessitam refrigeração (câmara frigorífica, com fechadura).³

Aquando da dispensa, o farmacêutico afecto ao SEC deve fornecer toda a informação necessária ao utente, salientando a importância de devolver todos os medicamentos não-tomados e inclusive embalagens vazias, na farmácia hospitalar. É através desta devolução que é avaliada a *compliance* dos participantes dos ensaios clínicos. Após o encerramento de um ensaio clínico toda a documentação deve ser selada e arquivada durante um período de 15 anos (armário SEC.4).

10. Indicadores e Objetivos de Qualidade

Os SF do CHCB tem implementado um sistema de gestão qualidade (certificado pela norma NP EN ISO 9001/2008) que além pretender garantir a qualidade dos serviços prestados, visa promover uma melhoria contínua dos mesmos.

Para tal, todas as tarefas/atividades desenvolvidas nos SF encontra-se devidamente definidas, documentadas e atualizadas em procedimentos internos e operativos, disponíveis na intranet. Além disso, existem um conjunto de indicadores e objetivos (com uma meta atingir), periodicamente monitorizados e específicos para cada sector dos SF. Durante o presente relatório fui fazendo menções a muitos dos indicadores/objetivos analisados, porém são apresentados de uma forma global no Anexo 2.11. Durante o meu estágio tive a oportunidade de presenciar uma auditoria interna aos SF.

11. Conclusão

O estágio em Farmácia Hospitalar constituiu-o um período de grande aprendizagem, que me permitiu ter uma visão geral do funcionamento dos SF e do papel fundamental dos farmacêuticos na vasta equipa multidisciplinar do CHCB.

As duas semanas em cada um dos setores proporcionaram-me um entendimento pormenorizado em cada área, o qual não teria sido possível sem a fantástica equipa dos SF que me fizeram sempre sentir integrado, me foram transmitindo conhecimentos e me confiaram tarefas que desenvolveram a minha autonomia, responsabilidade e confiança.

Durante o estágio, fui confrontado com alguns fármacos/terapêuticas que me eram desconhecidas dada a sua atualidade e/ou exclusividade de uso hospitalar. Tal situação corrobora a necessidade de aprendizagem contínua associada à profissão farmacêutica. Concluído o estágio, considero que este me deu experiência e conhecimentos importantes para o futuro exercício da profissão.

Além do estágio propriamente dito, tive a oportunidade de assistir a uma palestra da Sociedade Portuguesa de Coloproctologia, denominada “Doença de Crohn: Da Clínica à terapêutica”. Embora direcionada para médicos considerei a sessão muito enriquecedora.

Por último, os SF do CHCB contaram com a visita do atual Ministro da Saúde, o Dr. Adalberto Campos Fernandes, durante o meu estágio.

12. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. *Farmacêuticos em Números*. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/numeros/>. (consultado a 15/7/2018)
2. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. *Manual da Farmácia Hospitalar*. Ministério da Saúde. 2005.
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHCB. *Procedimentos Internos e Operativos*. 2017
4. Deliberação nº 105/CA/2007, de 1 de Março de 2007
5. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. *Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar*. Ordem dos Farmacêuticos. 2018
6. Deliberação da CFT nº 05/2018 de 7 de Fevereiro de 2018
7. Decreto-Lei nº 15/93 de 22 janeiro
8. Portaria nº 981/98 de 8 de Junho
9. Portaria nº 48/2016 de 22 de Março
10. Portaria nº 330/2016 de 20 de Dezembro
11. Portaria nº 158/2014 de 13 de Fevereiro
12. Decreto-Lei n.º 44 204 de 2 de Fevereiro de 1962
13. Decreto-Lei n.º 206/2000 de 1 de Setembro
14. Medscape. Drug Interaction Checker. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker> (consultado a 22/2/2018)
15. Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de Janeiro
16. Decreto-Regulamentar nº 61/94, de 12 de Outubro
17. Portaria nº 981/98 de 8 de junho
18. Portaria nº 1193/99, de 29 de Setembro
19. Despacho nº 1051/2000 de 14 de Setembro
20. Despacho n.º 10286/2017, de 17 de Novembro
21. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. *Manual de Preparação de Citotóxicos*. Ordem dos Farmacêuticos. 2013
22. Portaria nº 594/2004 de 2 de Junho
23. Despacho 1400-A/2015, de 10 de Fevereiro de 2015
24. Just News. *Serviços Farmacêuticos do CHCBeira implementam projeto de reconciliação terapêutica*. Disponível em: <https://justnews.pt/noticias/servios-farmacuticos-do-chcbeira-implementam-projeto-de-reconcilio-terapeutica#.W4q-6LiQzIV>. (consultado a 15/7/2018)
25. Lei n.º 21/2014 de 16 de Abril

Capítulo III - Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O cerne da atividade farmacêutica, com destaque para a exercida em farmácia comunitária, tem alterado ao longo dos anos. Com o desenvolvimento da indústria farmacêutica e a possibilidade de automedicação por parte dos utentes, a farmácia comunitária deixou de ser o espaço primordial para a preparação de medicamentos e passou a ser vista com o simples papel de dispensadora. Perante estas mudanças, tornou-se (e torna-se) crucial que o farmacêutico, como profissional de saúde, vá além do mero ato de dispensa, assumindo a importância de atuar sobre o utente através do aconselhamento e acompanhamento farmacoterapêutico, permitindo o uso racional e a minimização dos riscos associados aos medicamentos. Por outro lado, é hoje importante que além de ceder medicação, as farmácias intervenham junto das comunidades através de projetos que visam sensibilizar/educar a população, rastrear patologias e proporcionar bem-estar.

O meu estágio curricular, nesta que é a atividade de maior visibilidade dos farmacêuticos, decorreu na Farmácia Holon Covilhã durante o período de 19 de Março a 1 de Junho de 2018, sobre a orientação da Dr.^a Patrícia Amaral. Neste período, tive igualmente a oportunidade de contactar com a Farmácia Diamantino (FD) e a Farmácia Pedroso (FP), visto fazerem parte do mesmo grupo de farmácias (Grupo Holon) e partilharem o mesmo proprietário.

Nos últimos dias do meu estágio, fui informado que o nome de Farmácia Holon Covilhã (FHC) tinha sido rejeitado pelo INFARMED e, por conseguinte, a farmácia passou a designar-se por Farmácia Covilhã. No entanto, para efeitos de desambiguação e dado ao “automatismo”, referir-me-ei ao longo do meu relatório como FHC e não Farmácia Covilhã.

2. Grupo Holon

Como supramencionado a Farmácia Holon Covilhã (FHC) faz parte do grupo Holon. Este grupo constitui uma rede nacional de farmácias que são geridas de forma independente e autónoma, mas que convergem no que diz respeito à sua imagem, marca, projetos e serviços prestados.¹

Atualmente existem, aproximadamente, quatro centenas de farmácias Holon distribuídas pelo país², sendo que as principais vantagens associadas a pertencer ao grupo residem nos benefícios comerciais obtidos junto dos fornecedores, no marketing, na comunicação (ex: Revista H), nos produtos da “linha Holon”, no grande número de projetos de intervenção na comunidade e na pluralidade de serviços facultados.

Durante o meu estágio tive acesso a alguma documentação do “Universo Holon”, nomeadamente os manuais da qualidade, manuais de atendimento, protocolos de aconselhamento, entre outros. Tais documentos permitiram-me por um lado perceber melhor a “filosofia Holon” e por outro, constituíram ótimas ferramentas de aprendizagem e consolidação de conhecimentos.

3. Farmácia Holon Covilhã

3.1. Localização e Caracterização Local

A FHC situa-se na Alameda Pêro da Covilhã, junto ao Hospital Pêro da Covilhã (HPC) e à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Encontra-se aberta durante todos os dias do ano, com horário de funcionamento das 8 às 24 h.

Dada a sua proximidade geográfica com o HPC, a farmácia recebe um grande número de utentes provenientes das consultas externas e/ou urgências desse hospital. Além disso, estando a FHC localizada numa zona jovem da cidade, a população de utentes da farmácia é muito heterogénea. Essa heterogeneidade permitiu-me lidar com as mais diversas situações e casos clínicos (transplantados, turistas estrangeiros, etc.), assim como com as diferentes faixas etárias (bebés, crianças, grávidas, idosos).

No decorrer do meu estágio, notei que a população atendida na FHC assume características distintas ao longo do dia. Durante a manhã e início de tarde é maioritariamente constituída por uma população mais idosa, com doenças crónicas e polimedicada. Ao final da tarde (período de maior movimento) abrange principalmente adultos/adultos jovens que se deslocam à farmácia depois da saída do emprego. No período da noite, os atendimentos estão maioritariamente relacionados com pessoas provenientes das urgências do HPC (devido ao alargado horário de funcionamento da farmácia).

Um dia por semana a FHC fica de serviço permanente, isto é, permanece aberta 24 h de maneira a assegurar o acesso a medicação fora dos horários convencionais. Este serviço permanente é feito em regime de rotatividade com as restantes farmácias da Covilhã, correspondendo a cada farmácia um dia da semana.

3.2. Espaço Exterior

Relativamente à área exterior, e tal como preconizado pelo no artigo 28º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto³, a FHC encontra-se identificada pela cruz verde luminosa característica das farmácias, por uma placa com o palavra “Farmácia”, acompanhada do nome da mesma, e por uma placa com a identificação do Diretor Técnico.

Igualmente visível do exterior encontram-se: o horário de funcionamento da farmácia, os serviços farmacêuticos disponíveis e uma calendarização com as farmácias de serviço permanente nessa semana e durante todo o mês corrente.⁴

A FHC garante total acessibilidade a pessoas portadores de deficiência, satisfazendo assim o artigo 10º do decreto-lei em cima mencionado, bem como as Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Comunitária (BPFC).^{3,4}

3.3. Espaço Interior, Organização e Equipamentos

No interior da farmácia, e ainda relativo a informações relevantes, encontram-se descritos e visíveis todos os serviços fornecidos (assim como os respetivos preços), as campanhas promocionais em vigor, a existência de livro de reclamações³ e uma placa que informa a existência de atendimento prioritário às pessoas com deficiência ou incapacidade, pessoas idosas, grávidas e pessoas com crianças ao colo, tal como definido pelo Artigo 3º do Decreto-Lei n.º 58/2016 de 29 de Agosto.⁵

Em termos de espaço, a FHC dispõem das cinco divisões obrigatórias por lei (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado),⁵ assim como cumpre as áreas mínimas estabelecidas no Artigo 2º do Anexo da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de Julho.⁶

Mais pormenorizadamente a área de atendimento da FHC é constituída por 5 balcões individualizados, que visam garantir a privacidade dos utentes. Um dos balcões corresponde a um posto sentado, destinado ao atendimento de utentes com limitações motoras, idosos, ou situações que por si só justifiquem o seu uso.

Na zona de atendimento, os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), os medicamentos de uso veterinário e alguns suplementos alimentares estão expostos nos lineares atrás dos balcões, enquanto os restantes produtos de saúde (puericultura, ortopedia, dermocosmética, higiene oral, podologia, etc.) estão dispostos em lineares e gôndolas aos quais os utentes têm livre acesso. Por sua vez, os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) estão armazenados, na sua maioria, no interior robot ou em algumas situações em gavetas, mas sempre fora do alcance e vista dos utentes.

O *backoffice*, isto é, a área reservada aos trabalhadores, abrange a zona de receção de encomendas, o local de arrumação das reservas de medicamentos, dos medicamentos perto do *terminus* do prazo de validade e de *dossiers* necessários na atividade do dia-a-dia. É igualmente no *backoffice* que se localiza o frigorífico para a correta conservação dos medicamentos termolábeis.

A farmácia dispõe igualmente de três gabinetes de atendimento individualizado, cada um com valências diferentes: um destinado à medição dos parâmetros bioquímicos e pressão arterial; outro destinado à administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (provido com todos os materiais e equipamentos necessários a essa administração).^{7,8} Pontualmente, este segundo gabinete é também usado na prestação de alguns serviços, nomeadamente consultas de Nutrição, Dermofarmácia e de Intervenção Farmacêutica (ex: cessação tabágica). O terceiro gabinete é usado para as consultas de podologia e de pé diabético, devido aos equipamentos que aí existem.

A farmácia possui ainda um gabinete de direção técnica, uma zona de copa e vestiários, casas de banho destinadas aos funcionários, casa de banho para os utentes, uma arrecadação e um espaço para realização de palestras/formações, que constitui também uma área suplementar de arrumação.

O laboratório da FHC encontra-se provido dos equipamentos mínimos legalmente exigidos pela Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro⁹, contudo não são efetuadas preparações de medicamentos manipulados na FHC. Dado o pequeno número de pedidos destes medicamentos, e perante a associação das três farmácias (FHC, FP e FD), todas as receitas de medicamentos manipulados são enviadas para a Farmácia Diamantino. Deste modo, o laboratório da FHC é essencialmente usado para a preparação do serviço designado como “Preparação Individualizada da Medicação” ou, abreviadamente, PIM.

Como já referido, a FHC possui um Robot (*Rowa*[®]) o qual constitui o principal espaço de armazenamento de medicamentos (a maioria dos MSRM e o stock excedente dos MNRSM). A existência deste robot não só auxilia em termos logísticos (no armazenamento/arrumação e controlo de prazos de validade dos medicamentos), como também permite aumentar o tempo de interação farmacêutico-utente durante o atendimento e minimiza os erros associados à dispensa.

A farmácia possui ainda nas suas instalações uma pequena biblioteca onde constam entre outros volumes, o Formulário Galénico Português (FGP), a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico, sendo os dois últimos de carácter obrigatório.^{3,4}

3.4. Recursos Humanos

A FHC conta com uma equipa muito jovem e proactiva, constituída por um total de dez elementos (sete farmacêuticos e três técnicos de farmácia), cumprindo assim os requisitos do artigo 23º Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de Agosto.³

O diretor técnico (DT) e proprietário da farmácia é o Dr. Pedro Diamantino. Como farmacêuticas substitutas, isto é, farmacêuticas que além do exercício inerente à atividade farmacêutica assumem as funções do DT na sua ausência, temos a Dr.^a Patrícia Amaral, a Dr.^a Patrícia País e

a Dr.^a Mafalda Silva.¹⁰ Ainda dentro do quadro farmacêutico há mais três elementos: a Dr.^a Mariana Antunes, a Dr.^a Sara Domingos e a Dr.^a Joana Ferreira. A equipa fica fechada com os(as) três técnicos(as) de farmácia: Eugénio Gonçalves, Carina Santos e Sílvia Oliveira.

O atendimento dos utentes é uma função transversal a todos os membros da equipa, porém cada um tem funções específicas, ou seja, diferentes áreas de responsabilidade, consoante a sua categoria profissional e experiência. O organograma apresentado em seguida pretende esquematizar as tarefas específicas de cada elemento (Figura 3.1).

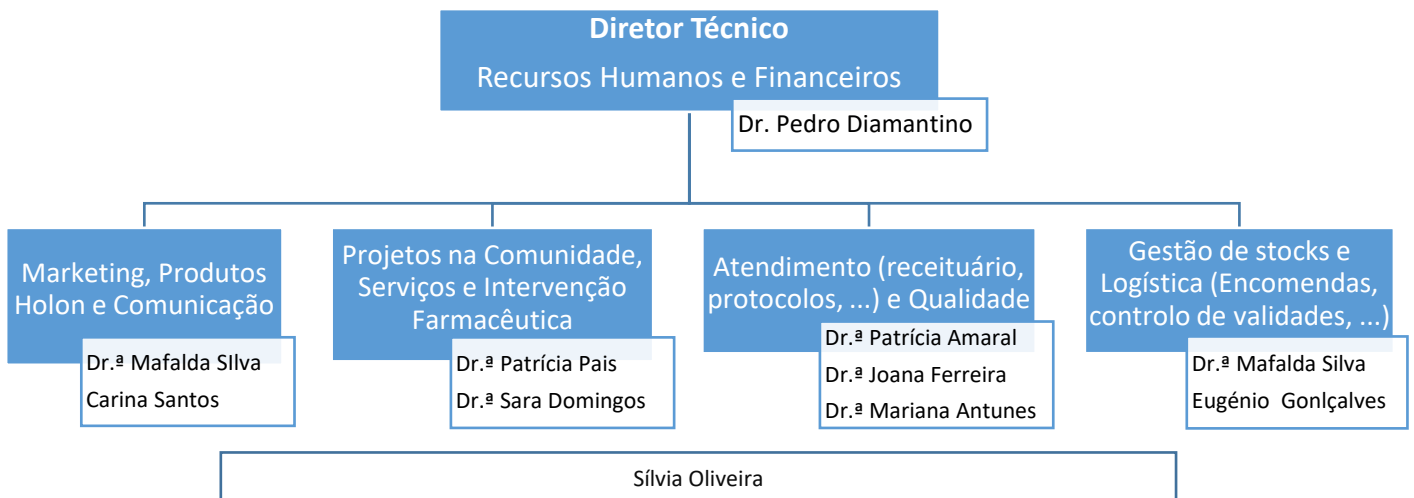


Figura 3.1 - Organização dos Recursos Humanos da FHC.

O Dr. Pedro Diamantino como DT tem a responsabilidade de liderar a sua equipa, bem como tem o dever de promover um uso racional dos medicamentos e garantir que todos os medicamentos/produtos são dispensados no adequado estado de conservação. Deve ainda garantir a higiene da farmácia, o cumprimento das regras deontológicas, entre outros deveres tais como definidos no artigo 21º Decreto-Lei nº 307/2007, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de Agosto.³ É também o Dr. Pedro o responsável pela negociação com os fornecedores.

Na reta final do meu estágio, a Dr.^a Joana Ferreira saiu da equipa, vindo a ser substituída posteriormente pelo Dr. Alex Santos. Mencionar também mais uma colaboradora da FHC, a D. Natália, que realizada diariamente a limpeza da farmácia.

Dada a extensa colaboração com a FD e a FP, foi-me igualmente possível estabelecer contacto e trabalhar em conjunto com alguns elementos dessas farmácias. Realço os nomes da Dr.^a Natália Craveiro (FD), responsável pela preparação dos medicamentos manipulados, e da Dr.^a Joana Ascensão (FP), com a qual tive a oportunidade de colaborar em alguns projetos na comunidade.

3.5. Sistema Informático

A FHC utiliza como software informático o *Sifarma 2000*, o qual constitui uma excelente ferramenta de gestão e de atendimento dos utentes. Este sistema permite articular os diversos pontos funcionais da farmácia, desde a gestão de *stocks* (encomendas, controlo de validades, etc.), à faturação/receituário. Além disso, auxilia com informações pertinentes durante o atendimento.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento e armazenamento numa farmácia, apesar de serem tarefas não visíveis por parte dos utentes, são fulcrais para o correto funcionamento da mesma. As minhas primeiras semanas de estágio foram sobretudo dedicadas a estas tarefas de *backoffice*, onde tive a oportunidade de colaborar na elaboração e receção de encomendas, devoluções, armazenamento, controlo de validades, etc. Este período permitiu-me ir ambientando à farmácia, à equipa e ir começando a associar marcas a princípios ativos, o que viria a demonstrar-se muito útil na fase de atendimento. Em seguida são descritas pormenorizadamente cada um dos pontos respetivos a esta área.

4.1. Encomendas e Seleção de Fornecedores

Relativamente à execução de compras da FHC podemos dividir a estratégia de encomendas em dois grandes grupos: as encomendas diretas, isto é, encomendas que são feitas diretamente aos laboratórios, e as encomendas aos distribuidores grossistas.

As encomendas diretas são habitualmente realizadas para produtos de saúde ou medicamentos que têm uma elevada rotatividade na farmácia e que dado ao grande número de unidades requeridas, proporciona vantagens financeiras quando efetuadas diretamente aos laboratórios (ex: *Bayer®*, *Nestlé®*, etc.). Estas encomendas são efetuadas periodicamente e estão, normalmente, associadas a um maior prazo de entrega.

Por outro lado, as encomendas aos grossistas são feitas diariamente e constituem a grande maioria das encomendas efetuadas, uma vez que permitem a compra em pequenas quantidades e garantem uma entrega relativamente rápida, proporcionando assim uma melhor gestão de *stocks* para a farmácia.

A seleção dos distribuidores depende de vários fatores, nomeadamente no que concerne à parte financeira (preços praticados, descontos concedidos, facilidades de pagamento, etc.) e à qualidade do serviço (portefólio de produtos disponíveis, frequência de entregas e respetivo cumprimento dos horários, facilidade nas devoluções ou o acesso a produtos rateados). Todos estes pontos têm um papel preponderante na escolha dos fornecedores que visa garantir o melhor funcionamento da farmácia.

A FHC colabora, atualmente, com dois grossistas: a OCP Portugal (OCP), que é o principal, e a Udifar. Ambos os distribuidores procedem a duas entregas diárias, no caso da OCP às 6h e 15:30 h e a Udifar às 9h e 18h.

Dentro das encomendas feitas aos distribuidores podemos subdividi-las em encomendas diárias e encomendas instantâneas.

As encomendas diárias são efetuadas duas vezes por dia para cada fornecedor (meio-dia e final da tarde). Estas são geradas automaticamente pelo *Sifarma2000*, com base nos *stocks* mínimos e máximos pré-estabelecidos para cada produto disponível na farmácia (os *stocks* são definidos tendo em conta a rotatividade e/ou sazonalidade do produto). Detalhadamente, sempre que o *stock* de um produto fique abaixo ao igual ao *stock* mínimo, o sistema assume como tendo-se atingido o ponto de encomenda, gerando assim um pré-pedido com o número de unidades suficientes para atingir o *stock* máximo. Aquando da hora da encomenda, o farmacêutico ou o técnico de farmácia afeto à gestão de encomendas, analisa esse pedido pré-concebido, acrescentando ou eliminando algum produto, e só depois de verificada é que se processa o envio eletrónico da encomenda ao fornecedor, através do *Sifarma2000*.

As encomendas instantâneas, normalmente, são efetuadas durante o contexto de um atendimento, em que é pedido um medicamento ou um laboratório específico que a farmácia não dispõem no momento. Estas podem ser feitas diretamente no *Sifarma* para a OCP, também através do *gadget* da OCP ou então no *site* da Udifar. Caso o medicamento não se encontre esgotado é dada ao utente a data e hora prevista da chegada da encomenda e associada a respetiva encomenda ao nome do utente, através da criação de uma reserva (paga ou não paga).

Sempre que a encomenda é efetuada fora do *Sifarma2000* (ex: telefone; *site* Udifar; *Gadget* da OCP) é necessário criar-se uma encomenda manual no sistema para posteriormente se dar entrada ao produto. Encomendas por telefone são, sobretudo, realizadas para se obter produtos rateados ou produtos mais específicos (ortopédicos, meias de compressão, etc.).

Adicionalmente, dada a associação da FHC com a FD e a FP é possível através da opção “*stock* remoto” do *Sifarma2000* saber se essas farmácias possuem ou não um determinado medicamento/produto. Deste modo, e após a confirmação do *stock* telefonicamente, podemos encaminhar o utente para as referidas farmácias, ou solicitar o envio do medicamento para a FHC.

4.2. Receção de Encomendas

As encomendas são transportadas para a farmácia em pequenos contentores de plástico, vulgarmente designadas por “banheiras”. Estas banheiras vêm acompanhadas das faturas ou guias de remessa em duplicado: o original é datado e rubricado pela pessoa que dá entrada à encomenda, sendo arquivado para posterior verificação contabilística; o duplicado acompanha todo o processo de conferência da encomenda. Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) são adicionalmente acompanhados de uma nota de requisição (em duplicado). O original fica arquivado na farmácia, enquanto o duplicado é datado e rubricado pelo DT ou farmacêutico responsável e enviado para o respetivo fornecedor.

Dentro das encomendas recebidas prioriza-se a receção dos medicamentos termolábeis, que embora sejam transportados em banheiras “térmicas”, devem ser introduzidos e arrumados no frigorífico o mais rápido possível. Caso não seja possível rececioná-los de imediato, estes são colocados numa gaveta do frigorífico identificada como “produtos não rececionados”. É também dada prioridade à receção dos produtos associados as reservas dos utentes, garantido que o produto esteja pronto a ser entregue quando o utente o vier levantar. As reservas, provenientes das encomendas instantâneas, vêm em banheiras separadas das encomendas diárias o que facilita a sua identificação.

A receção propriamente dita inicia-se com a introdução no sistema do número da fatura, respetivo valor e número de embalagens. Seguidamente, são registados os produtos tendo atenção aos prazos de validade, ao número de unidades e à integridade da embalagem (se está fechada, danificada, com validade visível, etc.). No fim de introduzidos todos os produtos é averiguado se o número de embalagens rececionadas corresponde ao número de embalagens faturadas e procede-se à verificação dos preços de venda a farmácia (PVF), dos descontos/condições sobre o PVF e dos preços de venda ao público (PVP) em vigor. Confirmados estes pontos termina-se a receção da encomenda.

Se houver alguma não conformidade no que concerne à integridade do produto ou relativamente ao pedido de encomenda efetuado (por exemplo, no PVF), o medicamento é colocado de parte para posterior devolução.

4.3. Devoluções

As devoluções de medicamentos ou produtos de saúde podem dever-se a diversos motivos: não-conformidade dos mesmos durante a sua receção (danificado, não encomendado ou quantidade diferente da encomendada, preço de faturação superior ao estipulado, pedido por engano, entre outros); produtos próximos do término do prazo de validade ou pedidos de recolha por parte das autoridades competentes, titulares de AIM ou fornecedores.

Perante uma destas situações é criada uma nota de devolução, no sistema informático, onde se procede à identificação do fornecedor, do produto em questão, o número da fatura original, preço faturado e o motivo da devolução. Seguidamente, são impressas três cópias da nota de devolução, sendo todas datadas, carimbadas e assinadas pelo farmacêutico ou técnico responsável pela gestão de *stocks*. O original e duplicado são agrafados ao saco com o produto a devolver ao fornecedor. O triplicado é assinado e datado pelo fornecedor, aquando da recolha, ficando o papel arquivado na farmácia.

A regularização das devoluções pode ser feita de três maneiras¹⁰: através de uma nota de crédito, ou seja, o valor do produto é devolvido em crédito à farmácia; com a entrega de um produto de substituição; ou com a entrega do mesmo produto, nas situações em que a devolução não seja aceite.

4.4. Preços e Margens Legais

O PVP dos medicamentos é o resultado cumulativo do preço de venda ao armazenista (PVA), da margem de comercialização do armazenista e da farmácia, da taxa sobre a comercialização do medicamento, acrescido do IVA (imposto de valor acrescentado).¹¹

No caso dos MSRM o PVP na farmácia é fixado pelo conselho diretivo do INFARMED, I.P., tal como mencionado no ponto 3, do artigo 8º do Decreto-Lei nº97/2015 de 1 de Junho¹¹, por conseguinte o PVP desses medicamentos encontra-se impresso nas embalagens. As margens máximas de comercialização para cada intermediário (armazenista e farmácia) encontram-se também legisladas pelo artigo 12º da Portaria nº 195-C/2015 de 30 de Junho¹², apresentando-se divididas por escalões que se traduzem em margens regressivas, isto é, quanto maior o preço do medicamento menor é a percentagem da margem.

No caso do MNSRM e outros produtos de saúde, uma vez que não são sujeitos a qualquer regime de preço máximo (regime de preços livres), cabe à farmácia atribuir o preço ao medicamento consoante o IVA (6% ou 23%), margem de lucro estipulada e concorrência. Adicionalmente, todos os produtos de saúde e MNSRM devem estar etiquetados com o respetivo PVP.

4.5. Armazenamento

O armazenamento de medicamentos e produtos de saúde na FHC rege-se pelo princípio FEFO (*first-expire, first-out*), isto é, medicamentos com validade mais curta são armazenados de maneira a serem dispensados em primeiro lugar. Nas situações em que há produtos com a mesma validade ou nos raros casos em não tenham prazo de validade segue-se o princípio FIFO (*first-in, first out*), primeiro a entrar é o primeiro a sair.

Como já foi mencionado, o sistema automático de dispensa de medicamentos (o *robot*), constitui o principal local de armazenamento de medicamentos (MSRM, incluindo os MEP, e

excedentes de MNSRM). Contrariamente a uma arrumação manual, este equipamento não organiza os produtos por alguma ordem (alfabética, classe terapêutica, entre outras), mas sim com vista a uma maior otimização de espaço, contudo a dispensa cumpre sempre o princípio FEFO. Os MNSRM que se encontram expostos/armazenados nos lineares atrás dos balcões de atendimento (zona visível aos utentes, mas fora do seu alcance) são organizados por categorias (veterinária, tosse, alergias, dor, trânsito intestinal, entre outros). Os restantes produtos de saúde estão dispostos nos lineares na área de livre acesso aos utentes.

Os medicamentos e produtos de saúde termolábeis são armazenados no frigorífico, organizados por ordem alfabética.

Ainda relativamente ao armazenamento é também importante referir o procedimento para as reservas. Após a sua receção, as reservas são armazenadas numa estante do *backoffice*, segregando-se as “Reservas Pagas” das “Reservas Não-Pagas”. Dentro desta classificação são organizadas por ordem crescente do número de reserva, de maneira a facilitar a sua localização.

4.5.1. Controlo de Prazos de Validade

Todos os meses é emitida, através do *Sifarma2000*, uma listagem de medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade termina dentro de três meses. Esta listagem tem por base os prazos de validade e respetivas quantidades de cada produto presentes no sistema informático, posteriormente é necessário verificar-se fisicamente esses dados. Perante a existência de disparidades, as quantidades e os prazos de validade reais são atualizados no *Sifarma2000* e todos os medicamentos ou produtos de saúde que apresentem validade inferior a três meses são segregados dos restantes (especificamente, são colocados numa estante no *backoffice*).

Para esses produtos com validade reduzida são estabelecidas estratégias que possibilitem o seu escoamento antes do término da sua validade, ou caso o escoamento seja improvável procede-se à sua devolução.

No final do meu estágio, foi-me dito que, brevemente, a listagem dos produtos passaria a ser retirada com maior antecedência (4 a 6 meses antes do fim da validade), de modo facilitar o escoamento dos produtos.

4.5.2. Temperatura e Humidade

Tal como definido nas Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Comunitária, as farmácias devem garantir que os medicamentos e produtos de saúde se encontram armazenados sobre adequadas condições de conservação, tendo para tal que haver uma monitorização periódica dessas mesmas condições.⁴

A temperatura e a humidade constituem os principais parâmetros a ter em conta. Deste modo, a FHC dispõem de quatro termohigrómetros colocados em pontos específicos da farmácia (frigorífico, *robot*, armazém/*backoffice* e área de atendimento ao público). Semanalmente, são descarregados os registos de valores de cada aparelho para o computador e analisados os respetivos gráficos. Posteriormente, a conformidade ou não-conformidade desses mesmos valores é anotada num ficheiro *excel*. Em caso de não conformidade, ou seja, um desvio dos valores para fora dos intervalos delineados, é apresentada uma justificação, sempre que a causa seja presumivelmente conhecida (ex: rearrumação do frigorífico).

O frigorífico deve manter uma temperatura entre os 2 e os 8°C e a humidade entre os 80 e 100 %. Por sua vez, as restantes áreas sujeitas a controlo devem ter uma temperatura compreendida entre os 15 a 25°C, com valores de humidade inferiores a 60% (sendo aceitável valores de 70%, em áreas onde não se processada a operações de pesagem ou que não armazenem substâncias higroscópicas).

5. Atendimento e Dispensa de Medicamentos

O atendimento dos utentes e a dispensa de medicamentos constituem o ponto-chave da atividade de um farmacêutico comunitário como profissional de saúde. A farmácia exerce um papel fundamental na prestação de cuidados de saúde, atuando como primeira linha no tratamento de situações menos graves (ou referenciando ao médico as situações graves/urgentes) e intervindo como última fronteira antes da toma do medicamento.

O atendimento deve ser sempre adequado e personalizado para cada utente e o ato de dispensa (seja mediante prescrição médica, automedicação ou indicação farmacêutica) deve ser acompanhado de todas as informações necessárias que garantam o correto uso e segurança dos medicamentos, não se limitando à sua mera cedência.⁴

Após um primeiro mês de estágio dedicado às tarefas de *backoffice* e a observar os atendimentos, comecei a realizar atendimentos (no dia 18 de Abril) acompanhado e supervisionado por um farmacêutico. Com o passar do tempo foi-me dada mais autonomia, mas sempre sobre a adequada supervisão.

A passagem para o atendimento constituiu a fase mais desafiante de todo o meu estágio, não só pela responsabilidade que lhe está associada, mas também pela variedade e singularidade das situações e casos clínicos com que fui confrontado. Tais situações permitiram-me melhorar a minha capacidade de comunicação e obrigaram-me muitas vezes a ir além do conhecimento adquirido durante os cinco de faculdade, corroborando assim a máxima de aprendizagem contínua associada ao exercício da profissão farmacêutica.

5.1. Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

A maioria dos medicamentos dispensados na FHC são MSRM. A necessidade de uma prescrição médica para estes medicamentos deve-se ao seu potencial para causar risco para a saúde do doente, quer quando usados para o fim a que se destinam quer para fins distintos; por conterem alguma substância cuja atividade e reações adversas são necessárias aprofundar; ou por se destinarem a administração parentérica, tal como contemplado no artigo 114.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.¹³

Durante os últimos anos o modo de prescrição dos MSRM tem sofrido algumas alterações. Atualmente, desde 1 de Abril de 2016, a prescrição eletrónica desmaterializada adquiriu carácter obrigatório para o todo o Sistema Nacional de Saúde (SNS), pelo Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de Fevereiro.¹⁴

Contudo, apesar desta obrigatoriedade a desmaterialização total é um processo moroso, por isso coexistem neste momento dois tipos de receitas eletrónicas¹⁵: Receitas Eletrónicas Desmaterializadas (RED - também denominadas por, Receitas sem Papel) e Receitas Eletrónicas Materializadas (REM). Relativamente às primeiras, a prescrição é enviada por mensagem para o telemóvel do utente, contendo o número da receita, código de acesso e dispensa e código do direito de opção. Caso o utente não tenha telemóvel ou prefira um suporte físico, é facultada durante a consulta a guia de tratamento em papel, com os respetivos códigos e número da prescrição. Esta guia pode também ser obtida através da Área do Cidadão, no *site* do SNS após registo com o número de utente. Nas receitas eletrónicas materializadas, a prescrição é impressa segundo o modelo aprovado pelo Despacho n.º 15700/2012, de 30 de Novembro.¹⁶ Este impresso é dividido em duas partes de tamanho A5: uma que corresponde à receita médica propriamente dita (onde é impresso no verso a informação do ato de dispensa e que fica na farmácia), a outra parte corresponde à guia de tratamento que segue com o utente.

Adicionalmente e de forma excecional, podem ser efetuadas prescrições manuais nas situações apresentadas no artigo 8.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, sendo elas: a) Falência do sistema informático; b) Inadaptação do prescritor; c) Prescrição ao domicílio; d) Máximo de 40 receitas por mês.¹⁷

Independentemente do tipo de receita, a prescrição de medicamentos é feita pela denominação comum internacional (DCI) do fármaco, incluindo igualmente a forma farmacêutica, dosagem, apresentação, quantidade e posologia. Contudo, existem exceções nas quais um medicamento pode ser prescrito pela sua denominação comercial ou titular de AIM, designadamente a não existência de medicamento genérico no mercado, ou a aplicação, por parte do prescritor, de umas das exceções, contempladas no ponto 3 do artigo 6º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho: a) Margem ou índice terapêutico estreito; b) Intolerância ou reação adversa prévia; c) Continuidade de tratamento com duração superior a 28 dias.¹⁷

Sempre que exista uma destas exceções técnicas, estas devem estar mencionadas na receita. Relativamente à exceção c), o utente pode optar por outro medicamento similar ao que lhe foi prescrito, desde que o preço do mesmo seja inferior.

Além da identificação do medicamento, todas as receitas devem conter as seguintes informações, sendo cada uma delas alvo de verificação/conferência: número de receita, local de prescrição, identificação do médico prescriptor (através da vinheta), identificação do utente (nome e número de beneficiário da entidade financeira responsável), identificação entidade financeira responsável, identificação de regime especial de participação (se aplicável: “R” para os pensionistas e “O” para outros regimes especiais, com menção do diploma legal), data de prescrição, validade e assinatura manuscrita do médico prescriptor (nas REM e nas manuais).¹⁵

Relativamente às validades, de maneira geral, para tratamentos de curta duração as receitas têm uma validade de 30 dias após à data de emissão. Porém, as receitas eletrónicas permitem que para tratamentos mais longos as prescrições tenham validade até 6 meses (no caso das REM renováveis através de diferentes vias da receita - até 3 vias). Relativamente ao número de embalagens por receita, enquanto nas RED cada linha de prescrição é independente e por isso podem ter até ao máximo de 6 embalagens (para tratamentos de longa duração). No caso das receitas manuais e das REM podem ter no máximo 4 medicamentos diferentes, num total de 4 embalagens por receita, sendo que para o mesmo medicamento só pode ser prescrito no máximo 2 embalagens (à exceção dos medicamentos que sejam comercializados em doses unitárias, que podem ser prescritas 4 embalagens).^{15,17}

Durante o meu estágio tive a oportunidade de contactar com os três tipos de receitas referidos: as RED (que constituíram a grande maioria das receitas dispensadas), as REM e as receitas manuais. Desta forma, constatei as muitas vantagens associadas às receitas eletrónicas, mais especificamente às RED, começando pela diminuição dos erros associados à leitura da prescrição e à dispensa dos medicamentos; a possibilidade de prescrição de medicamentos de diferentes tipologias na mesma receita (ex: MEP na mesma receita com outros medicamentos); a possibilidade de permitir levantar a receita de forma parcial (em datas distintas e em diferentes farmácias); não ser necessário a impressão no verso da receita; a possibilidade de perante um erro na prescrição, e através de contacto com o médico, o utente poder receber outra receita na hora.

No decorrer do estágio fui confrontado com diversas situações. Uma das mais recorrentes associada às receitas manuais (além da dificuldade interpretação da caligrafia) era a ausência de especificação da dimensão/dosagem da embalagem, sendo que deste modo tinha que ceder a embalagem de menor dimensão/dosagem comercializada desse medicamento, o que muitas vezes causava incómodo ao utente.¹⁷ Além disso, realizei também dispensa de medicamentos prescritos em receitas de seguradoras, as quais apresentam um modelo diferente e que contemplam obrigatoriamente o número do sinistro.

Inerente ao processo de dispensa dos MSRM, e além de confirmar todos os itens mencionados anteriormente, realizava sempre uma avaliação da farmacoterapia prescrita com base nas queixas dos utentes, analisando igualmente o controlo das patologias e algum eventual problema relacionado com a medicação. São apresentados em anexo alguns casos clínicos respeitantes a dispensa de MSRM (Anexo 3.2 - Casos Clínicos 2,3,5 e 7).

5.2. Regimes de Participação

Grande parte dos MSRM são participados, ou seja, uma percentagem do PVP do medicamento é suportada pelo Estado (SNS) ou por outro subsistema específico.

A participação por parte do Estado é feita através de um regime de participação, em que a percentagem do PVP do medicamento paga pelo Estado encontra-se subdividida em escalões, tendo em conta a classificação farmacoterapêutica do medicamento. Adicionalmente, esta participação pode ser aumentada por regimes excecionais/especiais de participação que abrangem beneficiários específicos (pensionistas) e portarias que englobam patologias específicas ou determinados grupos de utentes (ex: Lanifícios, Doença de Alzheimer, Psoríase, Dor oncológica, entre outros). Relativamente a estes regimes excecionais, a sua participação requer obrigatoriamente a menção do diploma legal corresponde na receita.^{15,18}

No decorrer do meu estágio, lidei com diferentes organismos de participação. A grande maioria das participações eram cobertas pelo SNS, tanto em regime geral (plano 01), como em regimes excecionais, entre eles o plano 45 (referente a diplomas legais), o plano 46 (trabalhador migrante), o plano 48 (associado ao pensionista), entre outros. Nas situações em que o utente beneficiava de outro subsistema de participação (CTT, Medis, Multicare, Sãvida, Sindicato de Bancários do Centro, etc.) era necessário selecionar-se essa entidade complementar no sistema informático, registar/ler o número de cartão de beneficiário, tirar uma fotocópia ao dito cartão e recolher uma assinatura do utente na respetiva fatura de complementaridade. No caso das seguradoras a participação é assegurada a 100 % pelas mesmas, sendo que a prescrição é feita num modelo próprio (diferente do SNS) e exige o registo do número do sinistro no sistema.

Dado o histórico da indústria de lanifícios na Covilhã, muitos dos utentes que atendi eram abrangidos pela “Portaria dos Lanifícios” (Portaria n.º 287/2016, de 10 de Novembro). Esta Portaria constitui um regime excepcional de participação (SNS-LA) que se aplica aos pensionistas (ou futuros pensionistas) que tenham descontado até ao ano de 1984, para um fundo especial da segurança social destinado a esta indústria.¹⁹

Com base nesta Portaria, o valor máximo da participação dos medicamentos correspondia ao valor do preço de referência do grupo homogéneo (média dos cinco PVP mais baixos dos medicamentos do grupo homogéneo²⁰), por outras palavras, o Estado apenas cobria na

totalidade o PVP dos medicamentos mais baratos, sendo que caso o utente opta-se por um mais caro teria que assumir a diferença.

Contudo, o artigo 2º da Portaria supramencionada sofreu, recentemente, uma alteração pela Portaria n.º 154/2018 de 28 de Maio.²¹ De acordo com esta alteração, a comparticipação dos medicamentos passou a ser 100 % do PVP do medicamento, independentemente do preço de referência do grupo homogéneo, ou seja, optando o utente pela medicamento mais barato ou mais caro do grupo homogéneo a comparticipação do estado é igualmente de 100%. Esta alteração entrou em vigor no dia 1 de Junho de 2018, isto é, no meu último dia de estágio.

5.3. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

São considerados MEP todos os medicamentos que contenham as substâncias mencionados nas tabelas I e II do Decreto-Lei n.º15/93, de 22 de Janeiro e no ponto 1 do artigo 86º do Decreto - Regulamentar nº 61/94, de 12 de Outubro.^{15,22,23}

A dispensa destes medicamentos diferencia-se dos restantes medicamentos, pela necessidade de um conjunto de dados adicionais, automaticamente solicitados pelo sistema informático. Dos dados requeridos constam o nome completo, a data de nascimento, morada, número de cartão de cidadão/BI e respetiva data de validade do adquirente, juntamente com o nome e morada da pessoa à que se destina a medicação (caso não sejam a mesma). Existe também a obrigatoriedade de o adquirente ser maior de 18 anos. No final da dispensa é impresso um documento com todas as informações relativas à dispensa (medicamento, número de prescrição, data de dispensa, dados recolhidos do utente e adquirente), sendo este arquivado num *dossier* específico. No caso das receitas manuais ou REM, a fotocópia das mesma é anexada ao respetivo impresso, ficando arquivadas durante 3 anos.¹⁵

Todos os meses, até ao dia 8, são enviadas para o INFARMED as cópias das receitas manuais e o registo de saídas (medicamento e dados do adquirente) dos MEP, respeitantes ao mês anterior. Anualmente, é enviado um balanço de entradas e saídas de MEP, assim como das benzodiazepinas.¹⁵

Durante o meu estágio efetuei algumas dispensas de MEP, nomeadamente de buprenorfina, tapentadol e metilfenidato.

5.4. Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Os MNSRM constituem medicamentos que devido ao seu perfil de segurança e às indicações terapêuticas a que se destinam podem ser dispensados sem prescrição médica. Contudo, e embora possam ser cedidos em locais fora das farmácias, a dispensa destes medicamentos não deve excluir uma adequada avaliação dos sintomas, das patologias subjacentes, da medicação

concomitante, bem como devem ser facultadas todas as informações necessárias para promover um uso racional do medicamento. Por essa razão, apesar de os MNSRM se encontram em zona visível aos utentes, estão fora do seu alcance.

Segundo a legislação, são consideradas situações passíveis de automedicação queixas de saúde de menor gravidade e que sejam delimitadas no tempo, encontrando-se descritas no anexo do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho.²⁴ No entanto, pelo que já foi mencionado, a automedicação sem aconselhamento de um profissional de saúde qualificado pode levar a problemas, tais como mascarar ou interferir com o diagnóstico de patologias, interações medicamentosas, entre outras.

Dentro dos MNSRM existe uma subcategoria, os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). Tal como o nome indica, estes só podem ser cedidos em farmácias sob intervenção farmacêutica e garantindo que estão cumpridas as condições do protocolo de dispensa. Os princípios ativos considerados como MNSRM-EF, disponíveis aquando do meu estágio, encontram-se descritos no Anexo 3.1.^{25,26}

Durante o meu estágio, efetuei regularmente a dispensa de MNSRM e MNSRM-EF, denotando uma clara sazonalidade nas afeções e classe farmacoterapêuticas dispensadas. No período inicial do estágio (Março, Abril), as queixas dos utentes remetiam-se sobretudo a tosse (produtiva e seca), dores de garganta, constipações e síndromes gripais (congestão nasal, rinorreia, cefaleias) e posteriormente (Maio) a sintomas alérgicos (rinite e conjuntivite alérgica). O grupo *Holon* disponibiliza protocolos de aconselhamento que enquadram as características das afeções, as medidas farmacológicas, não-farmacológicas e quando referenciar ao médico. Estes protocolos constituíram uma valiosa ajuda para os atendimentos.

São descritos no Anexo 3.2 casos clínicos/situações com as quais lidei durante o estágio, relativos aos MNSRM e à automedicação (Casos Clínicos 1,4 e 6).

6. Receituário e Faturação

No caso das receitas em papel, manuais e REM, em que o processo não é (ou pelo menos, não totalmente) informatizado é necessário proceder-se a conferência das receitas dispensadas. Esta conferência é feita diariamente e sujeita a uma dupla verificação, com vista a detetar eventuais erros.

As receitas manuais são verificadas, relativamente ao prescriptor, presença do nome do utente, organismo e número de beneficiário, vinhetas do prescriptor e do local de prescrição (de cor verde para o plano 48 - pensionistas), assinatura do médico, ausência de rasuras e data/prazo de validade. Da parte da dispensa farmacêutica são confirmados se os medicamentos correspondem aos prescritos e se cumprem com as especificações legais (números de

embalagens, dimensão, etc.), a existência da assinatura do utente, do farmacêutico, data de dispensa e carimbo da farmácia. Para as receitas do plano 99, correspondente às receitas eletrónicas materializadas, são verificados os medicamentos dispensados, a presença da assinatura do médico, do utente e do farmacêutico, bem como o respetiva data de dispensa e carimbo da farmácia.

Na primeira conferência, além das verificações mencionadas, as receitas são colocadas numa gaveta separadas pelos respetivos organismos/planos de participação (01,48,99, entre outros). Após a segunda conferência, as receitas são transferidas para outra gaveta e organizadas por lotes (sendo que cada lote é posto no máximo por trinta receitas). Quando o lote se encontra completo é impresso o Verbetes de Identificação de Lote, sendo este rubricado, carimbado e anexado às respetivas receitas desse lote.

No decorrer do meu estágio, presenciei e colaborei na conferência de receitas constatando que a maior parte dos erros eram de cariz administrativo (rasuras, ausência da assinatura do médico, Portaria/Despacho não estar em todas as linhas de prescrição, Portarias/Despachos incorretos, data no formato incorreto, três embalagens do mesmo medicamento não sendo de dose unitária, não ceder a embalagem de menor dimensão na ausência de menção da dimensão, etc.). Perante a deteção de um erro deste cariz, a receita era posta de parte para posterior correção. Caso se trata-se de um erro associado à DCI, dosagem ou forma farmacêutica (o qual não presenciei), o utente seria prontamente contactado para evitar possíveis implicações na saúde.¹⁰

Relativamente à faturação física, no início de cada mês, procede-se ao envio das receitas do mês anterior para aos respetivos organismos de participação. No que diz respeito às receitas comparticipadas pelo SNS (01, 48, LA, 99, Etc.), estas são recolhidas até dia 5 de cada mês pelos CTT, que as transportam para o CCF (Centro de Conferência de Faturas). Na documentação a ser enviada devem constar as receitas agrupadas por lotes anexadas aos respetivos Verbetes de Identificação de Lote, o Resumo Relação de Lotes, a Fatura, o Guia de Fatura, a Guia CTT e as Notas de crédito ou débito (relativas às retificações das receitas).

Por sua vez, as receitas respeitantes a outras entidades são enviadas até dia 10 para a ANF (Associação Nacional de Farmácias), cabendo à ANF a tarefa de reenviá-las para as respetivas entidades. Para estes organismos de complementaridade, a documentação a enviar é idêntica ao SNS, acrescentando-se os talões/recibos de complementaridade das RED, devidamente assinados pelos utentes e anexados à cópia do cartão de beneficiário dessa entidade. No que diz respeito às RED, toda a informação é enviada diretamente e de forma automática para o CCF, pelo *Sifarma 2000*, não sendo necessário enviar qualquer documentação física.

Se houver alguma não conformidade, as receitas são devolvidas à farmácia para retificação devendo ser reenviadas no mês seguinte. Sempre que não for possível retificá-las, a farmácia não recebe o valor corresponde à comparticipação das receitas.

Em todo este processo a ANF desempenha um papel preponderante para as farmácias, uma vez que, tanto para o SNS como para outras entidades, esta antecipa o dinheiro das comparticipações para as farmácias (desde que a farmácia seja aderente da FINANFARMA, uma sub-empresa da ANF), recebendo posteriormente esse valor dos respetivos organismos.

7. Valormed

Uma das crescentes preocupações da sociedade tem-se prendido com o destino que damos aos medicamentos fora de uso e embalagens vazias. Com vista a dar resposta a esta problema a VALORMED (Sociedade Gestora de resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda.), uma sociedade sem fins lucrativos, foi criada para gerir o processo de recolha e tratamento desses mesmos resíduos.²⁷

A FHC, como farmácia aderente à VALORMED, dispõem na zona de atendimento e num dos gabinetes de atendimento personalizado um contentor da VALORMED onde os utentes podem depositar os seus medicamentos fora de uso (que não utilizam ou expiraram a validade), as embalagens vazias e outros elementos (cartonagem, blisters, bisnagas, folheto informativo, frascos, etc.). Quando estes contentores se encontram cheios são recolhidos pelos distribuidores, transportados para centros de triagem e posteriormente enviados para reciclagem ou incineração (no caso de restos de medicamentos).

Durante o meu estágio, colaborei numa campanha de sensibilização da VALORMED junto de crianças do primeiro ciclo e esforcei-me por consciencializar os utentes a entregarem os medicamentos fora de uso e embalagens vazias na farmácia.

8. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Embora os MSRM e MNSRM de uso humano constituam a grande maioria das dispensas efetuadas na FHC, tive a oportunidade de aconselhar e dispensar outros produtos de saúde, nomeadamente: produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene; dietéticos para alimentação especial; dietéticos infantis; fitoterapia e suplementos nutricionais; medicamentos de uso veterinário (MUV) e dispositivos médicos. Dada a grande variedade de produtos, marcas comerciais e a alguma limitação de conhecimentos nestas áreas, as primeiras semanas de estágio foram dedicadas a analisar os diversos produtos disponíveis e as suas indicações, contando neste assunto com a ajuda de toda a equipa da FHC.

Dentro dos produtos de saúde, destaco pela sua relevância e frequência de dispensa os leites infantis. Os leites disponíveis podem ser divididos em dois grandes grupos: leites para lactentes (para os primeiros meses de vida) e os leites de transição (normalmente acima dos 6 meses, quando se começa a introduzir uma alimentação complementar). Além disso, existem também leites para situações específicas como anti - regurgitação, sem lactose, hipoalergénico, anti - obstipante. Adicionalmente, todo o processo de comercialização, publicidade e rotulagem destes leites está sob rigorosa legislação, de maneira a que nunca seja desencorajado o aleitamento materno.²⁸ Exemplo disso é a proibição de haver descontos/bónus para os leites para lactentes, tal como contemplado no ponto 4, do artigo 19º do Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de Junho.²⁸

A dispensa e aconselhamento de suplementos alimentares (sobretudo para fadiga muscular e mental) e MUV (Desparasitantes internos e externos) foi também regular, realçando que ambos estão sob a competência da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e não do INFARMED, I.P.

Relativamente aos dispositivos médicos (DM), efetuei a dispensa de dispositivos das diferentes classes (I, IIa, IIb, III), sendo que esta classificação tem em conta a sua invasibilidade, potencial risco, duração de contato e a anatomia afetada (ex: canadianas, compressas, canetas de insulina, etc.). Existem também DM para diagnóstico *in vitro*, como os testes de gravidez.²⁹ Por definição, os DM tem fins terapêuticos e de diagnóstico mas o seu mecanismo não pode ser consequente de uma ação farmacológica, metabólica ou imunológica.³⁰ Devido a esta definição, existem alguns comprimidos e *sprays* para a dor de garganta que são classificados como DM e não medicamentos.

9. Outros Serviços de Saúde Prestados na Farmácia

Além da dispensa de medicamentos e de outros produtos de saúde, as farmácias podem igualmente prestar serviços farmacêuticos, e outros serviços, que visem promover o bem-estar e a saúde dos utentes, tal como estabelecido no artigo 36º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de Novembro.^{3,31}

O artigo 2º da Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, alterado recentemente pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de Abril, define precisamente os serviços que podem ser prestados nas farmácias.^{32,33}

A FHC disponibiliza aos seus utentes uma grande parte dos serviços descritos nos documentos legais supramencionados, com o objetivo de cobrir as necessidades da população e assim garantir a promoção da saúde e do bem-estar.

Durante o meu estágio, assisti, colaborei e inclusive prestei alguns dos serviços da FHC, os quais são descritos de seguida.

9.1. Check Saúde

O serviço Check Saúde consiste na medição dos parâmetros bioquímicos (colesterol total e HDL, triglicéridos, glicémia capilar e ácido úrico) e fisiológicos (pressão arterial).

Constitui o serviço mais requisitado e que desempenha um papel importante junto da população para controlo dos valores associados as respetivas patologias. Durante o meu estágio efetuei diariamente medições desses parâmetros, sendo estas realizadas num dos gabinetes de atendimento individualizado, de modo a garantir a privacidade dos utentes e proporcionar um ambiente onde se pudesse dialogar com os mesmos acerca da sua terapêutica, valores obtidos e os respetivos valores de referência, medidas/conselhos a adotar, entre outros.

9.2. Consultas

A FHC disponibiliza igualmente serviços prestados por outros profissionais de saúde que não farmacêuticos: consultas de Nutrição e Dietética, Podologia e Pé diabético.

As consultas de Nutrição e Dietética são realizadas pela nutricionista Daniela Pires, de duas em duas semanas. Estas consultas são procuradas não só por utentes que pretendem perder peso, mas também por desportistas ou por pessoas que simplesmente estão interessadas num estilo de vida mais saudável e/ou uma orientação para uma correta alimentação.

As consultas de Podologia são igual efetuadas quinzenalmente, pela podologista Vera Couto, sendo maioritariamente procuradas para o tratamento de unhas encravadas, micoses, calos, esporões/dores nos calcanhares.

Por sua vez, as consultas de Pé diabético efetuadas mensalmente pelo enfermeiro Lionel visam prevenir e/ou tratar possíveis complicações nos pés dos diabéticos, decorrentes da perda de sensibilidade (neuropatia) associada a essa patologia.

Existem também consultas de Dermofarmácia, prestadas mensalmente pela farmacêutica Jéssica. Este serviço encontra-se direcionado para a avaliação do tipo de pele (oleosidade, dimensão dos poros, etc.) e acompanhamento de algumas patologias (acne, psoríase, etc.), com posterior aconselhamento das medidas e produtos de dermocosmética mais adequados para cada pele e situação.

A existência destes serviços constitui uma mais-valia para a promoção da saúde e bem-estar dos utentes, uma vez que permite o seu reencaminhamento para serviços específicos onde possam ter um aconselhamento mais rigoroso e personalizado.

9.3. Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

Este serviço tem como principal objetivo auxiliar os utentes, na sua grande maioria idosos polimedicados, que têm dificuldade em gerir a sua terapêutica farmacológica.

Através de *blisters* que se encontram divididos em colunas com as horas da toma (jejum, pequeno-almoço, almoço, jantar, deitar) e linhas correspondentes aos dias da semana, permitem ajudar os utentes a tomar o medicamento certo à hora certa, proporcionam não só o aumento da efetividade como da segurança dos medicamentos.

As PIMs podem ser preparadas para diferentes períodos de tempo consoante a disponibilidade do utente para as levantar. Contudo, este período não ultrapassa as quatro semanas, de modo a garantir-se a estabilidade dos medicamentos (uma vez que são removidos da embalagem original) e verificar-se a adesão à terapêutica por parte do utente.⁴

Cada PIM é identificado com o nome do utente, contacto telefónico da farmácia, farmacêutico responsável pela preparação e o período a que corresponde (data de início e fim), sendo-lhe também atribuído um número de lote sequencial e registados informaticamente os lotes e respetivas validades dos medicamentos usados. No decorrer do meu estágio, preparei semanalmente PIMs sempre conferidas por um farmacêutico antes da selagem final.

9.4. Administração de Injetáveis

A administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação constitui outro dos serviços farmacêuticos disponíveis na FHC. A prestação deste serviço apenas pode ser desempenhada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos.^{7,8}

Deste modo, na FHC apenas a Dr.^a Patrícia Amaral, Dr.^a Patrícia Pais e Dr.^a Mafalda Silva possuíam competências para o desempenho deste serviço.

Sempre que se processa à administração de um injetável são registados, no *Sifarma2000*, o nome do utente, data de nascimento, os medicamentos/vacinas administradas, lote, solventes usados, via de administração e quem o administrou, para garantir a sua rastreabilidade. Adicionalmente, é preenchida em colaboração com o utente um questionário acerca de alergias e eventuais reações anafiláticas anteriores, ao qual se anexa uma fotocópia da receita.

A administração de injetáveis é efetuada num dos gabinetes de atendimento individualizado contendo todos os meios necessários para o tratamento de uma eventual reação anafilática (ex: caneta de adrenalina, oxigénio, máscaras faciais, entre outras), tal como descrito no ponto 5 na Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro.⁷ Tive a oportunidade de assistir, após consentimento do utente, à administração de uma injeção intramuscular de cobamamida (*Jaba B12®*).

9.5. Intervenção Farmacêutica

A intervenção farmacêutica surge da extensão do processo de atendimento, nas situações que requerem um acompanhamento mais demorado, personalizado e com avaliação da evolução.¹⁰ Dentro da intervenção farmacêutica existem dois serviços: as consultas de cessação tabágica e o seguimento farmacoterapêutico (consulta farmacêutica).

No caso das consultas de cessação tabágica, estas são sugeridas sempre que um utente manifeste a vontade de parar de fumar, com o objetivo de avaliar quais as melhores medidas e proporcionar o acompanhamento durante este processo. Embora tenha proposto este serviço a um utente, não assisti a nenhuma consulta.

O seguimento farmacoterapêutico assenta nos princípios da farmácia clínica, o qual analisa a farmacoterapia dos utentes de maneira a avaliar o controlo das patologias e detetar, corrigir ou prevenir problemas relacionados com os medicamentos (como duplicações, falta de adesão, uso incorreto de dispositivos, etc.).³⁴ No meu período de estágio, a FHC não efetuava este consulta farmacêutica, uma vez que nenhum farmacêutico tinha ainda realizado a respetiva formação dada pelo Grupo *Holon*. Contudo na FD, este serviço é prestado pela Dr.^a Natália sendo muito requisitado.

10. Projetos na Comunidade

Durante o meu estágio tive a, enriquecedora, oportunidade de colaborar em vários projetos desenvolvidos junto da comunidade, tanto pela FHC como pela FP.

O primeiro projeto onde participei denominava-se “A Escola e a Pediculose” e pretendia explicar às crianças da pré-escola e do ensino primário um pouco acerca dos piolhos (o que são, a sua transmissão e tratamento). Acompanhei mais duas iniciativas direcionadas para as crianças: uma relacionada com o programa VALORMED, no qual as crianças foram sensibilizadas para a gestão dos medicamentos fora de uso e embalagens vazias²⁷; a outra relacionada com os cuidados a ter com o sol (horas de exposição, a importância do protetor solar, etc.). Estes projetos foram desenvolvidos na Escola Básica de Santo António, na Escola Básica do Teixoso e na Escola Secundária Campos Melo, respetivamente.

Além destes programas de sensibilização, foram também realizados na FHC vários rastreios como o do cancro do colon rectal (através de detecção de sangue oculto nas fezes), rigidez arterial e a avaliação da função respiratória (através de espirometria, destinada sobretudo a pessoas com queixas respiratórias, fumadores ou doenças respiratórias crónicas - asma, rinite alérgica, doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC)).

Por último, colaborei na “Feira da Saúde”, uma iniciativa dirigida à população geriátrica em que diferentes associações, núcleos e entidades se uniram para prestar diversos serviços de

saúde gratuitos, aos mais idosos (medição de parâmetros bioquímicos, oftalmológicos, função respiratória, entre outros). Especificamente, ficamos com a avaliação da função respiratória onde aplicávamos questionários para avaliar o grau de risco para doenças respiratórias ou grau de controlo da doença (caso tivesse patologia diagnosticada), sendo também efetuada a espirometria nos casos que nos despertassem mais atenção.

A FHC têm ainda uma parceria com o Lar da Santa Casa da Misericórdia, na qual um membro da farmácia se desloca ao lar, uma vez por semana, para auxiliar as enfermeiras na preparação da medicação dos utentes do lar. A preparação da medicação é idêntica à da distribuição em dose unitária no CHCB, possuindo um carro com cassetes individualizadas, divididas para as tomas ao longo do dia, diferenciando-se pela preparação ser feita para toda a semana e não diariamente. Durante o meu estágio foi-me confiada esta tarefa.

11. Medicamentos Manipulados e Preparações Extemporâneas

Os medicamentos manipulados podem-se subdividir em dois grupos: as preparações officinais que consistem em “medicamentos preparados segundo indicações compendiais, de um farmacopeia ou de um formulário”; ou as fórmulas magistrais que são preparadas “segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina”.³⁵

Como já referido, a FHC não efetua preparações de medicamentos manipulados, sendo todas as prescrições destes medicamentos enviadas para a FD. Esta centralização deve-se não só ao reduzido número de requisições desses medicamentos, como aos custos associados à manutenção e preparação dos mesmos (matérias-primas, calibração dos equipamentos, tempo despendido pelos farmacêuticos, etc.).

Assim, de modo a poder acompanhar a preparação de um medicamento manipulado desloquei-me um dia à FD, durante o qual fui orientado pela Dr.^a Natália na preparação de uma pomada de vaselina salicilada a 30 % (ação queratolítica, para a remoção de hiperqueratoses - verrugas, calos).

O laboratório da FD possui todos os equipamentos legalmente exigidos⁹, assim como as suas instalações, documentação, matérias-primas, procedimentos de manipulação, controlo de qualidade, entre outras, estão de acordo com as “Boas práticas a observar na preparação de manipulados” definidas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho.³⁵

Relativamente à pomada salicilada a 30%, que tive a oportunidade de preparar, vinha prescrita numa receita eletrónica materializada do tipo “MM” - Medicamento Manipulado (Anexo 3.3).¹⁵ Para a sua preparação segui as indicações presentes na ficha do Formulário Galénico Português (preparação officinal), recorrendo à tradicional técnica da espatulação. Finalizada a preparação

do medicamento, procedi às verificações necessárias para garantir a sua qualidade: cor (branca), odor (inodora), aspeto (homogéneo), quantidade a dispensar (variação inferior a 5%), conformidade com a definição da monografia (neste caso, “preparações semissólidas para aplicação local”). Efetuei igualmente o cálculo do PVP do manipulado com base na Portaria n.º 769/2004 de 1 de Julho³⁶, sendo o preço resultante da soma do valor das matérias-primas (V_{MP}), do valor do material de embalagem (V_{ME}) e do valor dos honorários (V_H), multiplicados por 1,3, acrescido do IVA (6%):

$$(V_{MP} + V_{ME} + V_H) \times 1,3 + IVA$$

O valor dos honorários tem em consideração um fator F, cujo valor é atualizado anualmente, sendo divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE).³⁶

De maneira a garantir a rastreabilidade dos manipulados, a farmácia dispõem de uma folha de registo *online*, onde é registado o número de lote sequencial atribuído a cada medicamento preparado (ex: 1/2018), o nome do médico prescriptor, do utente, as matérias-primas usadas (lote; validade; origem, quantidade a pesar e quantidade pesada), o material de embalagem usado (lote, origem) e o controlo de qualidade (conformidade ou não conformidade das verificações). Através deste ficheiro é também gerado o rótulo com todas as informações necessárias ao utente (validade, instruções para a sua utilização - “uso externo” com fundo a vermelho, entre outras).³⁵

No que diz respeito às matérias-primas, estas vêm sempre acompanhadas de um boletim de análises que comprova a qualidade das mesmas, o qual fica arquivado na farmácia. Se a matéria-prima for para venda e não para a preparação de manipulados o boletim segue com a embalagem no ato da venda.

Durante o meu estágio, tive igualmente a oportunidade de preparar com alguma regularidade preparações extemporâneas, nomeadamente de antibióticos de uso pediátrico, que por questões de estabilidade, se apresentam sob a forma de pó para suspensão oral (ex: claritromicina, ácido clavulâmico e amoxicilina, etc.). A sua reconstituição, de forma genérica, resume-se a uma primeira agitação para soltar as partículas de pó do fundo do frasco, seguido da adição de água purificada até ao risco indicado no rótulo, com posterior agitação para homogeneizar a suspensão. A estabilidade após a reconstituição depende do princípio ativo e mesmo de laboratório para laboratório (em alguns casos é necessário a conservação no frigorífico enquanto outros não). Estas condições de conservação, embora descritas na embalagem, são reforçadas junto do utente, assim como a necessidade de agitar antes de usar.

12. Conclusões

O estágio em farmácia comunitária constituiu, sem dúvida, um imensurável momento de aprendizagem, que me permitiu pôr em prática muitos dos conhecimentos adquiridos durante os cinco anos do MICF, mas que muitas vezes me desafiou a ir muito além desses conhecimentos.

Durante este período, aperfeiçoei a minha capacidade de comunicação interpessoal e adquiri um conjunto de conhecimentos, experiências e ferramentas que me acompanharão como futuro profissional de saúde. O facto de ter privado com as diversas áreas da FHC, desde o atendimento à gestão, permitiu-me adquirir uma visão holística do funcionamento da farmácia comunitária.

Todavia, esta aprendizagem não teria sido possível sem uma equipa que me fez sentir integrado desde o primeiro dia e que colocando-me responsabilidades, esteve sempre pronta a auxiliar-me, a transmitir-me conhecimentos e a corrigir os meus erros. Graças a eles saí com confiança e conhecimentos que me permitem enfrentar um futuro profissional seguro de mim mesmo.

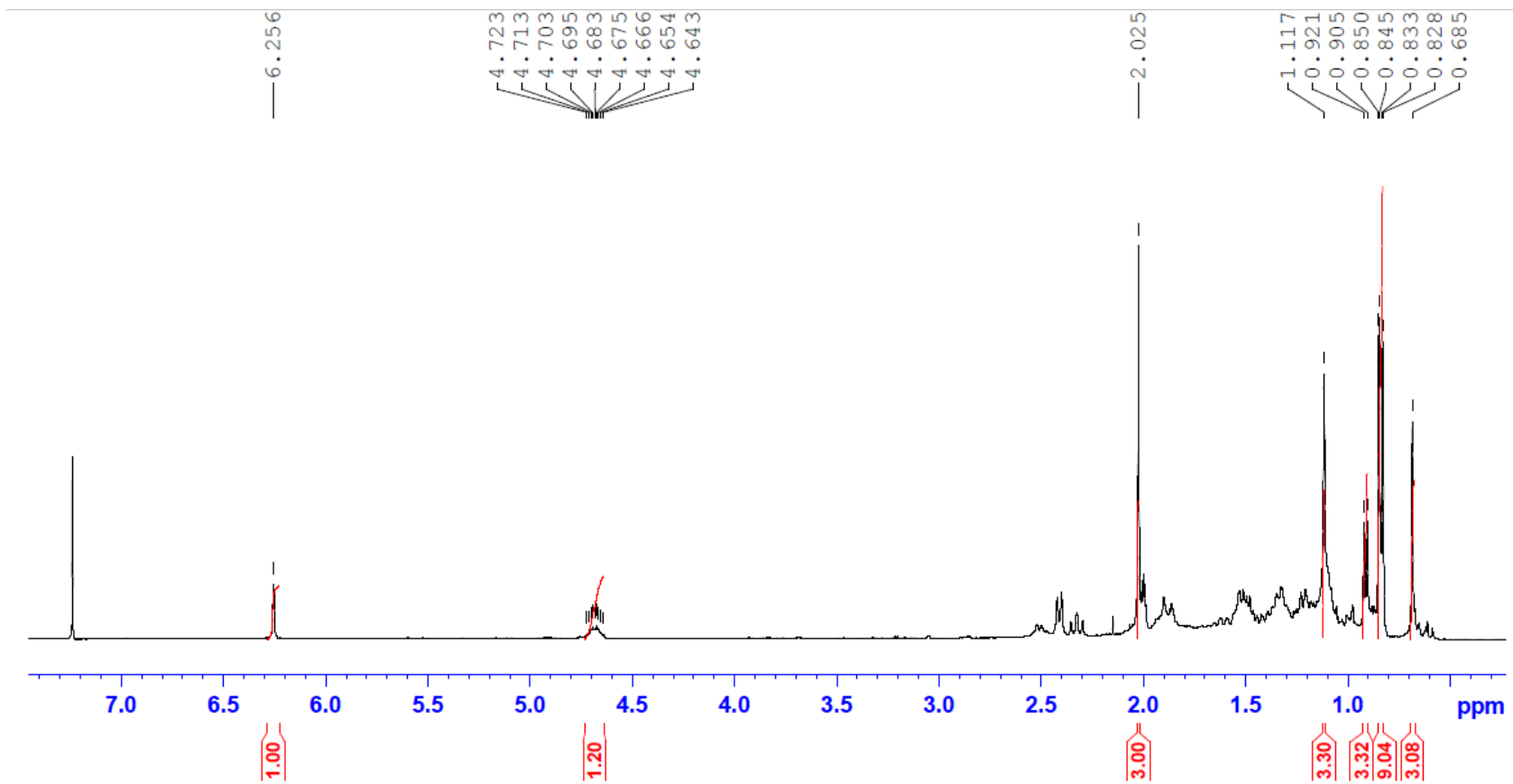
13. Referências Bibliográficas

1. Grupo Holon, Universo Holon. Disponível em: http://www.grupo-holon.pt/pt/public/universo_holon. (Consultado a 04/06/2018).
2. Grupo Holon, Farmácias Holon. Disponível em: <http://www.grupo-holon.pt/pt/public/farmacias> (Consultado a 04/06/2018).
3. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de Agosto
4. Ordem dos Farmacêuticos, Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª Edição. 2009.
5. Decreto-Lei n.º 58/2016 de 29 de Agosto
6. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de Julho
7. Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro
8. Deliberação n.º 145/CD/2010, de 4 de Novembro
9. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de Dezembro
10. Farmácias Holon. Manual de Qualidade. 2017
11. Decreto-lei nº 97/2015 de 1 de Junho
12. Portaria nº 195-C/2015 de 30 de Junho
13. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto
14. Despacho n.º 2935-B/2016, de 25 de Fevereiro
15. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfef790 (Consultado a 14/07/2018).
16. Despacho nº 15700/2012, de 30 de Novembro
17. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho
18. INFARMED. Participação e avaliação prévia hospitalar. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/comparticipacao> (Consultado a 17/07/2018).
19. Portaria n.º 287/2016, de 10 de Novembro
20. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho
21. Portaria n.º 154/2018 de 28 de Maio
22. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro
23. Decreto - Regulamentar nº 61/94, de 12 de Outubro
24. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho
25. Deliberação n.º 25/CD/2015
26. INFARMED, Lista de DCI identificadas pelo INFARMED como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci (Consultado a 17/07/2018).

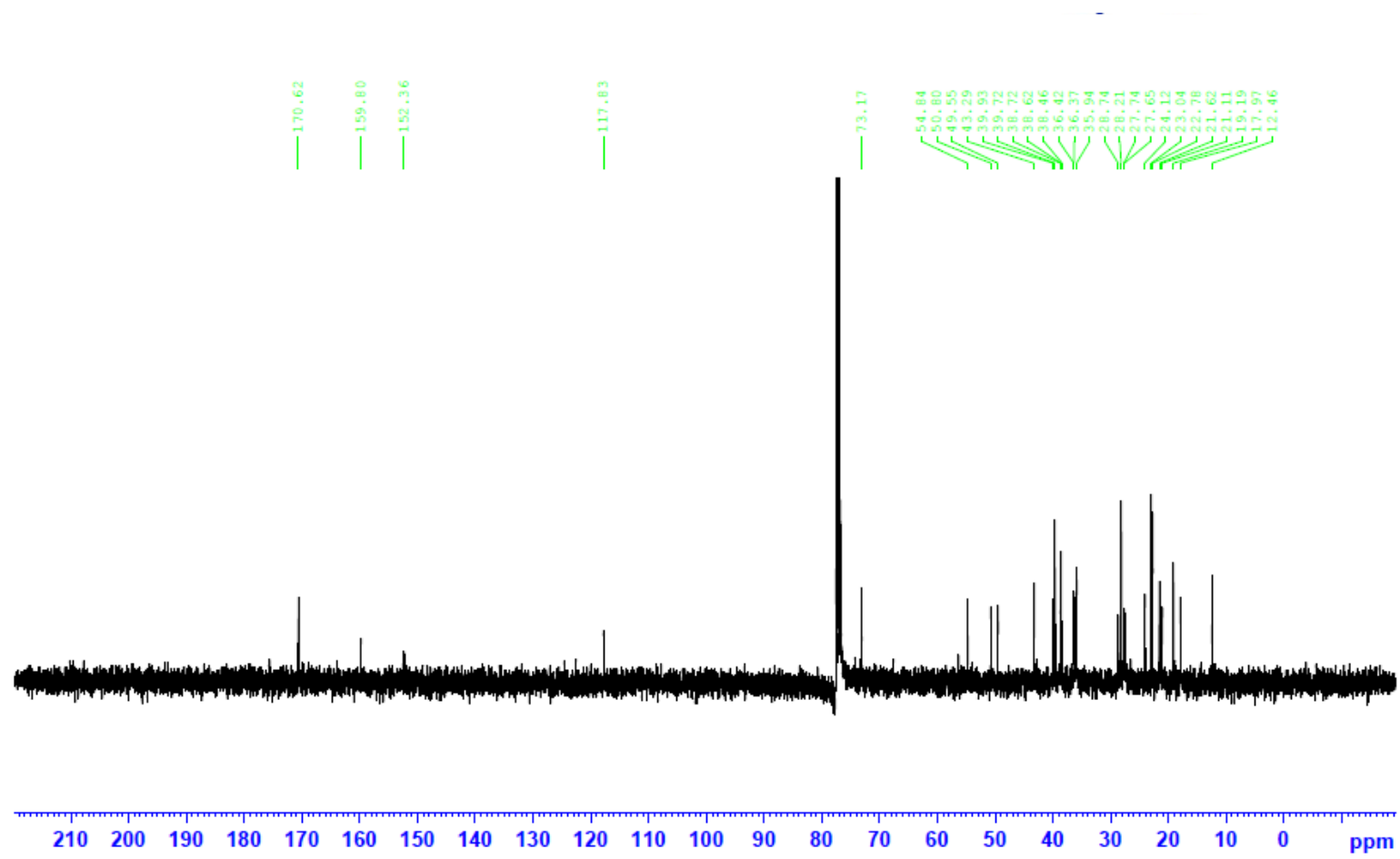
27. VALORMED. VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos e de Embalagens e Medicamentos, Lda. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (Consultado a 07/07/2018).
28. Decreto-Lei n.º 62/2017, de 9 de Junho
29. INFARMED, I.P. Dispositivos médicos na farmácia. Disponível em: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia (Consultado a 20/07/2018).
30. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho
31. Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de Novembro
32. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro
33. Portaria n.º 97/2018, de 9 de Abril
34. Método Dáder. Manual de Seguimento Farmacoterapêutico. 3ª Edição. 2009.
35. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho
36. Portaria n.º 769/2004 de 1 de Julho

Anexos

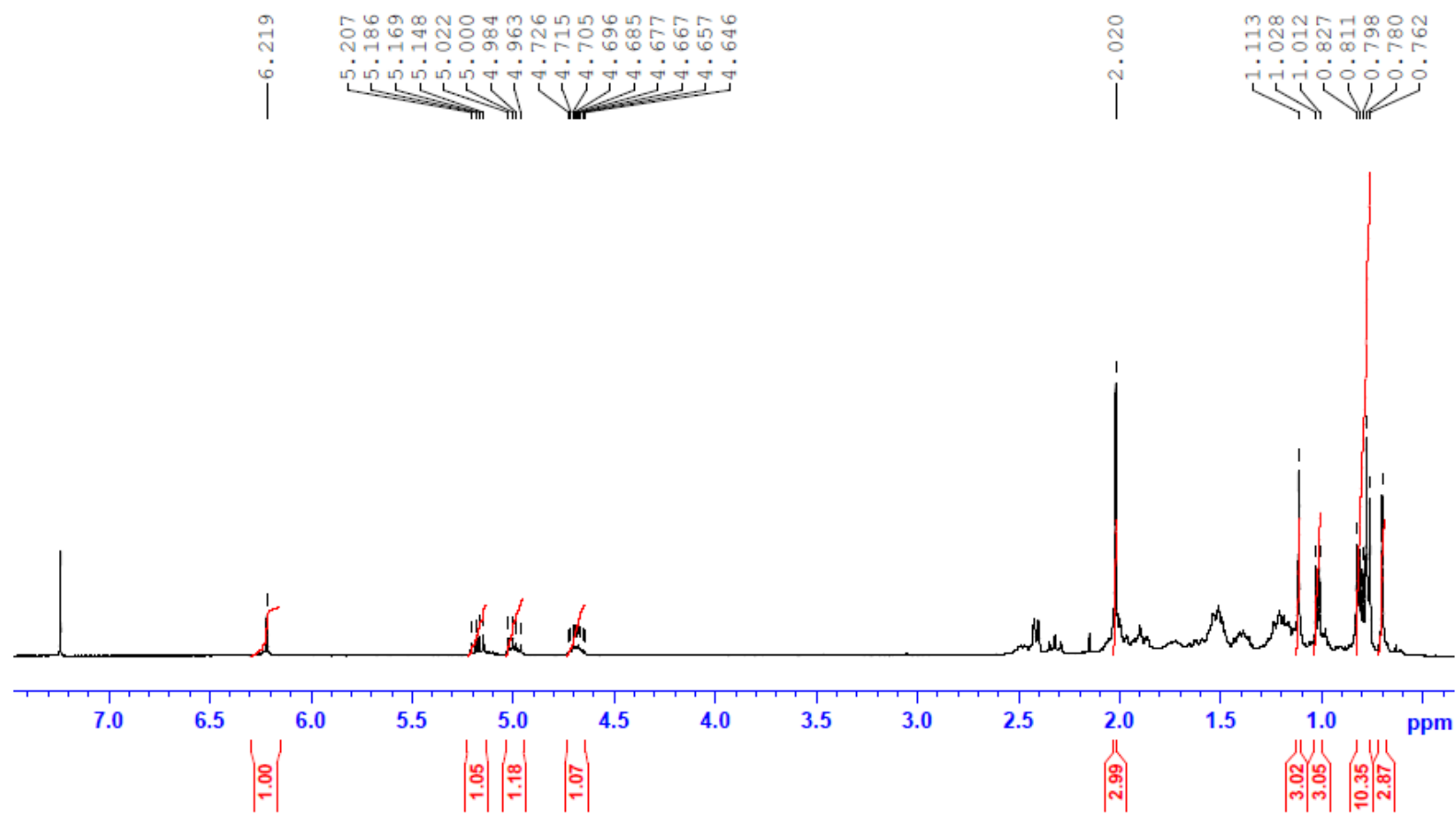
Anexo 1.1 - Espetro de ^1H RMN do composto 15 (Hidrazona do acetato de 7-oxocolesterol)



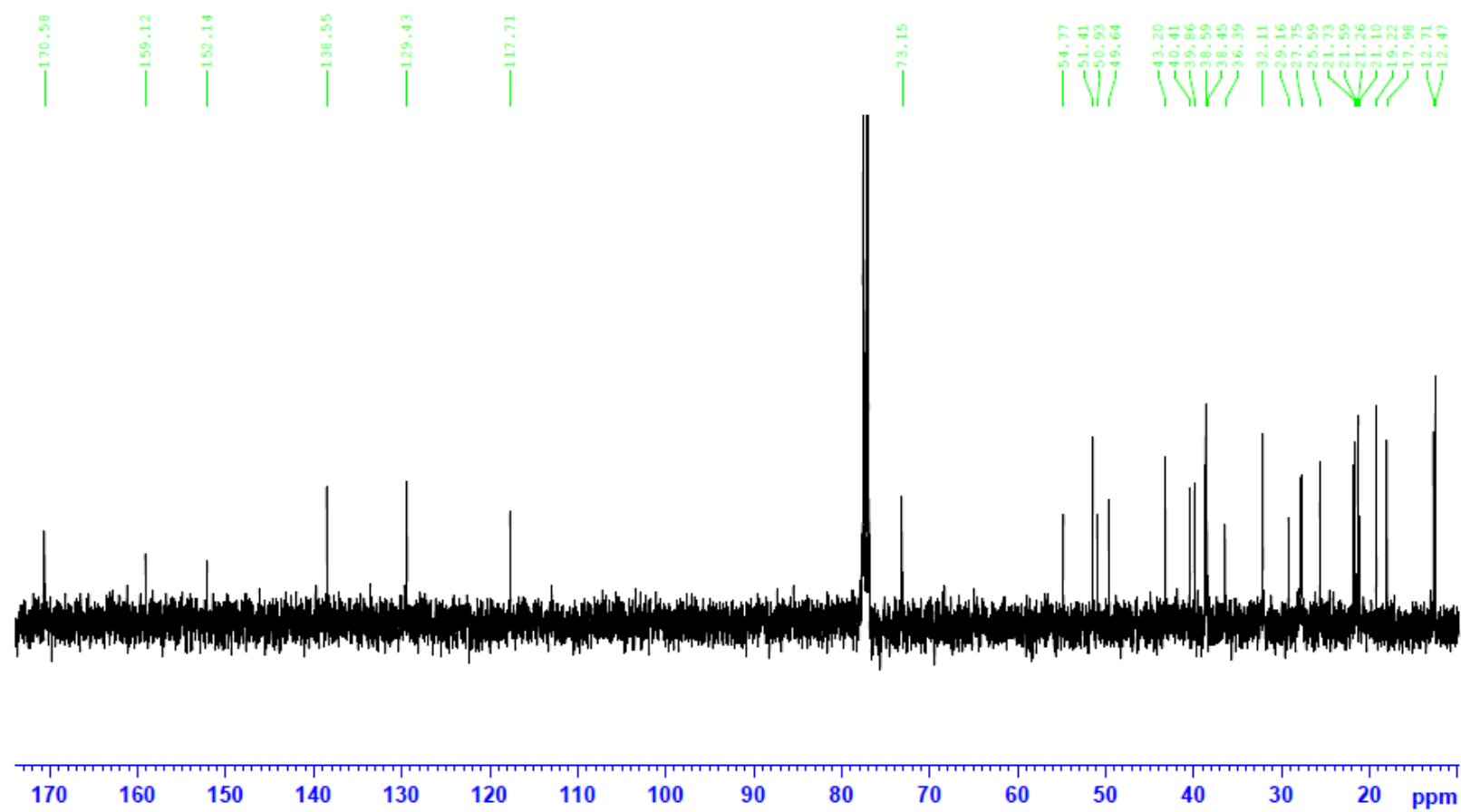
Anexo 1.2 - Espectro de ^{13}C RMN do composto 15 (Hidrazona do acetato de 7-oxocolesterol)



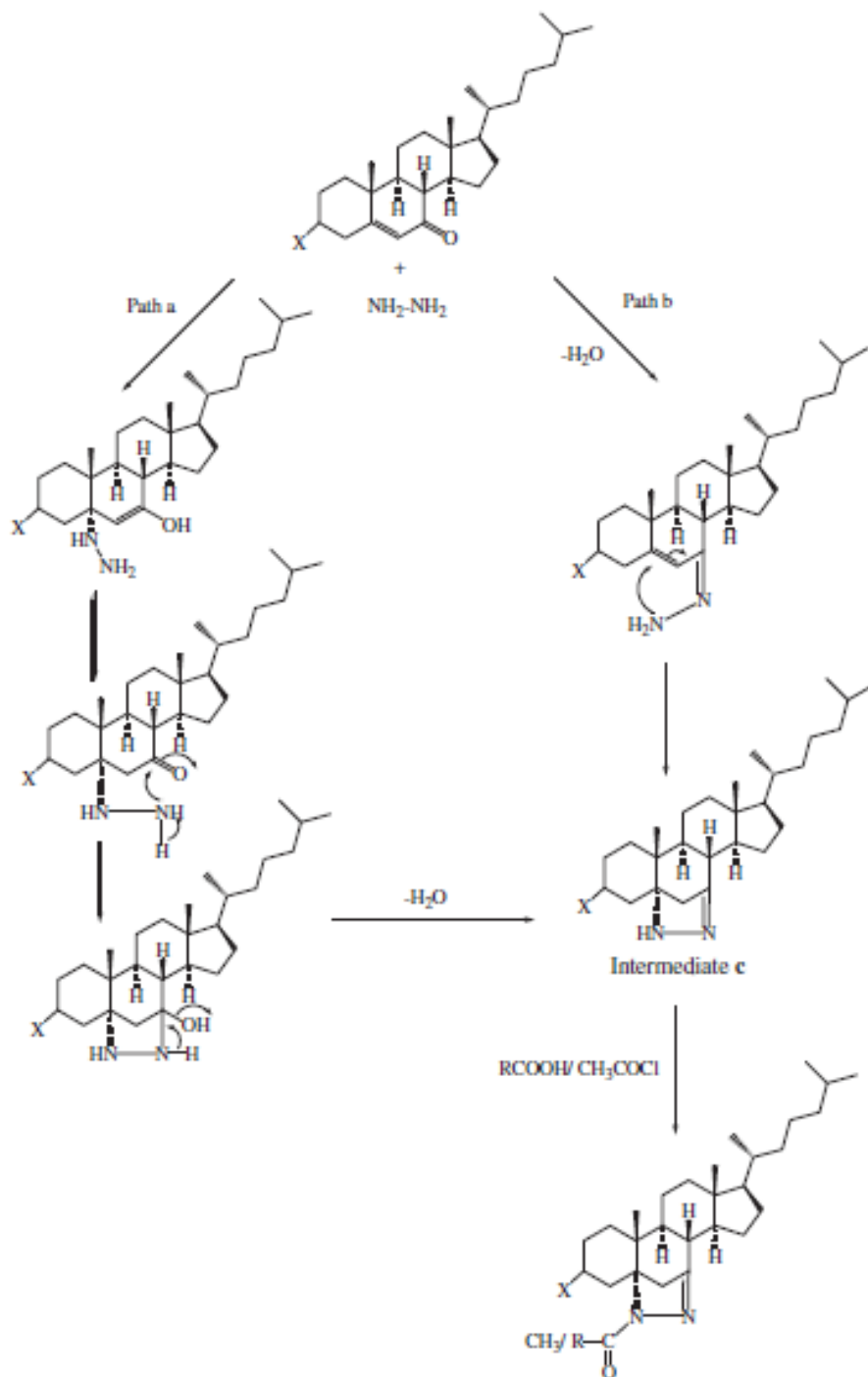
Anexo 1.3 - Espectro de ^1H RMN do composto 16 (Hidrazona do acetato de 7-oxoestigmasterilo)



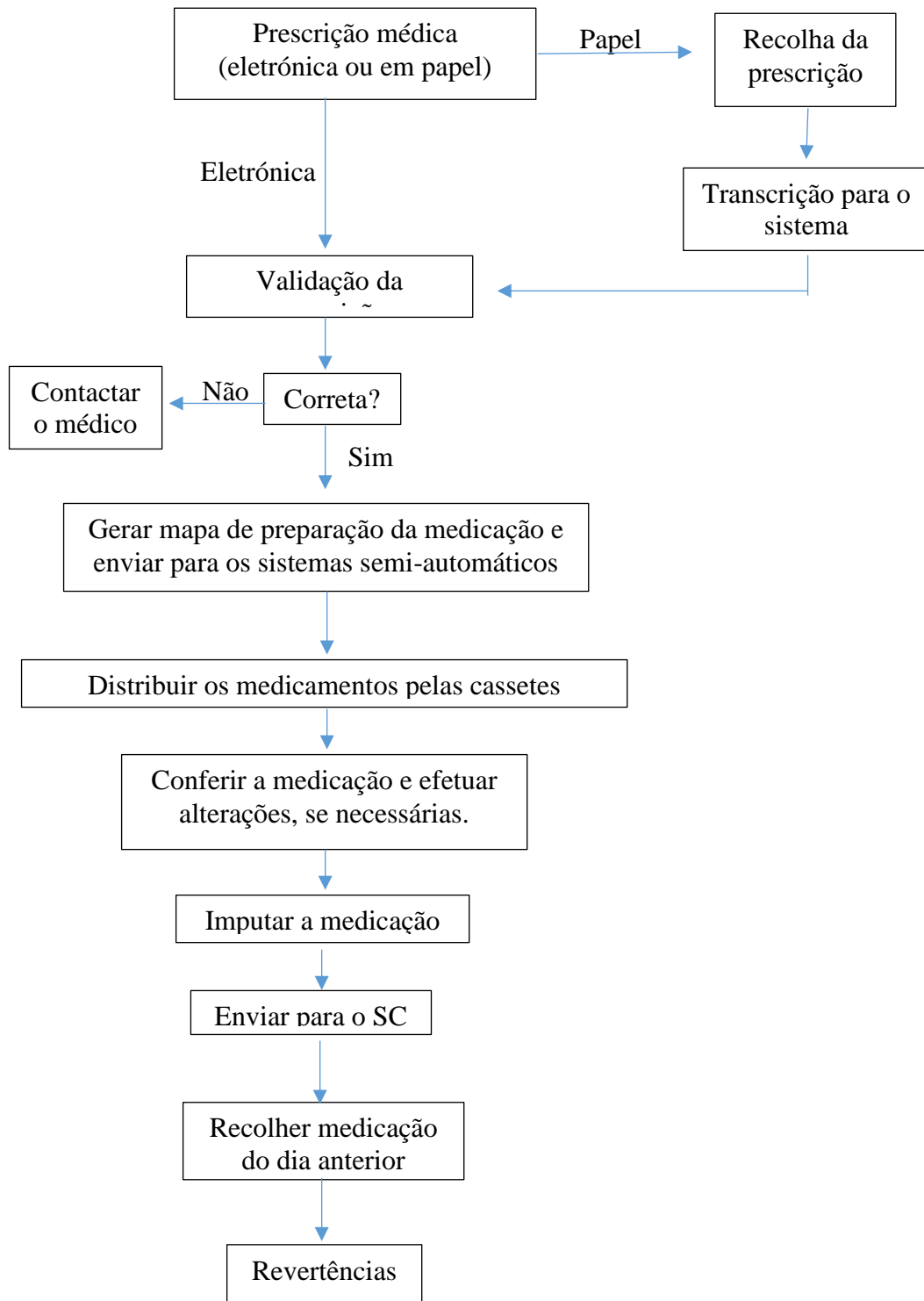
Anexo 1.4 - Espetro de ^{13}C RMN do composto 16 (Hidrazona do acetato de 7-oxoestigmasterilo)



Anexo 1.5 - Mecanismo proposto por Shamsuzzaman *et al.* para a síntese do anel de pirazolina no anel B do núcleo esteroide.



Anexo 2.1 - Circuito de distribuição individual diária em dose unitária.



Anexo 2.2 - Serviços Clínicos do CHCB que dispõem de distribuição individual diária em dose unitária.

Hospital Pêro da Covilhã		
Especialidades médicas (Oftalmologia, Estomatologia, Urologia, Otorrinolaringologia, Reumatologia)	Pediatria	Unidade de Cuidados Intensivos (UCI)
Cirurgia 1	Obstetrícia	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD)
Cirurgia 2	Ginecologia	Especialidades Médicas (Cardiologia e Neurologia)
Ortopedia	Unidade de AVC	Gastroenterologia
Psiquiatria e abuso de Substâncias Agudos	Medicina 2	Medicina 1/Pneumologia
Hospital do Fundão		
Medicina Interna	Medicina Paliativa	Unidade de Infeciologia
Psiquiatria e abuso de Substâncias Alcoologia		

Anexo 2.3 - Medicamentos cedidos em regime de ambulatório na Farmácia Hospitalar do CHCB.

Tabela 1 – Patologias com enquadramento legal para a cedência de medicamentos.

Foro Oncológico	Paramiloidose
Insuficiência renal crónica	Planeamento Familiar
Medicina de Transplantação (Renal e Cardíaca)	Hormona de Crescimento
Seropositivos (VIH/SIDA)	Doença de Crohn
Esclerose Múltipla	Tuberculose
Esclerose Lateral Amiotrófica	Síndrome de Allagille e Fallot
Hepatite C	Artrite Reumatoide
Fibrose Quística	Espondilite Anquilosante
Síndrome de Lennox-Gastaut	Artrite Psoriática
Doença de Machado-Joseph	Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular
Acromegália	Psoríase em placas
Hemofilia	

Tabela 2 – Patologias sem enquadramento legal, cuja cedência de medicamentos é efetuada nos SF do CHCB.

Hepatite B	Transplantação (novos imunossupressores)
Hipertensão Pulmonar	Outros (xaropes, papéis, AUE, colírios fortificados, medicamentos órfãos)
Osteoporose Grave	
Transplantados hepáticos e de intestino	

Anexo 2.4 - Impresso para Requisição de MEP (Anexo X) (Fonte: Portaria nº 981/98 de 8 de junho, com as respetivas retificações da Portaria nº1193/99, de 29 de Setembro).

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.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código

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

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

Anexo 2.5 - Impresso para requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados - Via Farmácia (Fonte: Despacho nº1051/2000 de 14 de Setembro).

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

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

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

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

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

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

I. Instruções relativas à documentação:

A requisição, constituída por 2 vias (**VIAPARMÁCIA E VIASERVIÇO**), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.
VIASERVIÇO – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.
VIAPARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viaparmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.

II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:

- a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.
- b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Anexo 2.7 - Registo das bolsas de NP que tive a oportunidade de preparar durante o período de estágio no sector da Farmacotecnia no CHCB (de 22 de janeiro a 2 de Fevereiro de 2018).

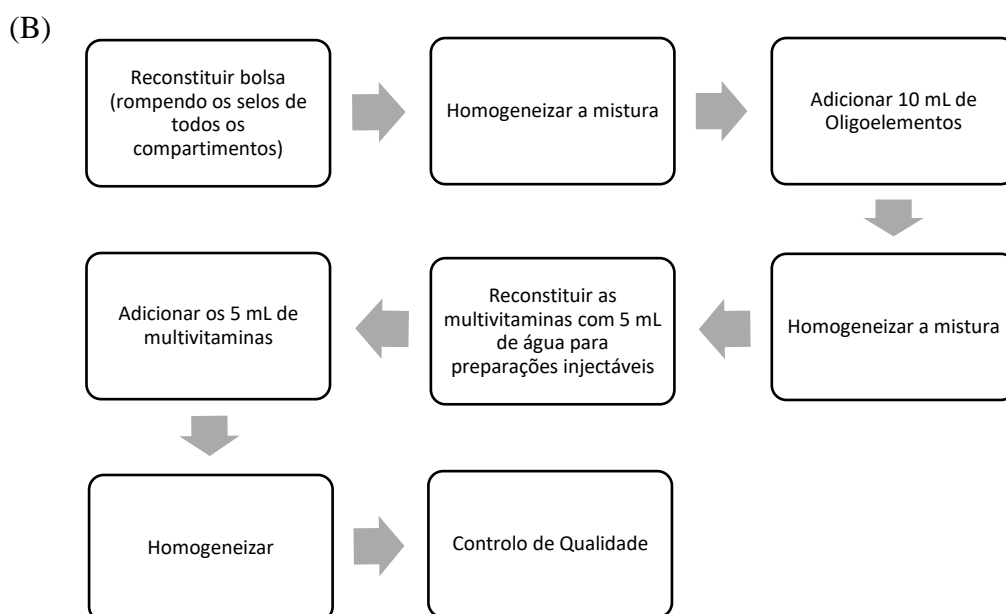
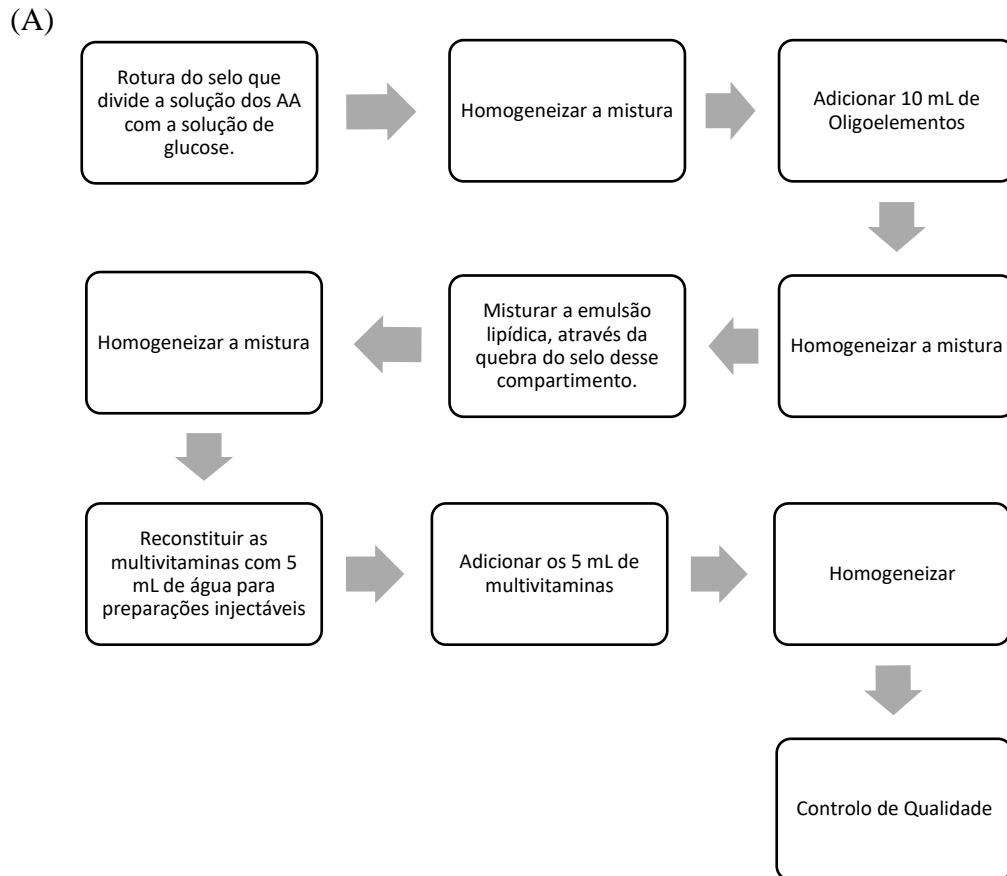
Bolsa	Quantidade	Aditivos	Veia de Administração	Validade
Nutriflex Omega S 1250 mL (1475 Kcal/ 10g de Azoto)	6	Oligoelementos 10 mL + Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5 mL	Central	7 dias a 2-8 °C + 48 h à temperatura ambiente
Nutriflex Lipid Peri 1E 1250 mL (795 Kcal/ 5,7 g de azoto)	3	Oligoelementos 10 mL + Multivitaminas Hidro e lipossolúveis 5 mL	Periférica	7 dias a 2-8 °C + 48 h à temperatura ambiente
Nutriflex Lipid Peri 1E 1250 mL (795 Kcal/ 5,7 g de azoto)	1	-	Periférica	7 dias a 2-8 °C + 48 h à temperatura ambiente
SmolfKabiven 1970 mL (2200 Kcal/16 kg)	3	Oligoelementos 10 mL + Multivitaminas Hidro e lipossolúveis 5 mL	Central	6 dias a 2-8°C +24 h à temperatura ambiente

Anexo 2.8 - Bolsas Disponíveis para prescrição no CHCB.

Nome Comercial	Composição	Volume	Veia de Administração	Aporte Calórico
Nutriflex® Lipid Peri	AA. 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou Central	955 Kcal
Nutriflex® Omega S	AA. 8 g/L N + Glucose 144 g/L + Lip 40 g/L + Electrólitos Emul inj Sac Frac 1250 mL	1250 mL	Central	1475 Kcal
SmofKabiven® Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 Kcal
SmofKabiven® Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1970 mL	1970 mL	Central	220 Kcal

AA – aminoácidos; Lip – Lípidos

Anexo 2.9 - Representação esquemática da reconstituição e aditivação das bolsas de NP *Nutriflex* (A) e *Smofkabiven* (B).



Anexo 2.10 - Registo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHCB, durante a minha permanência no sector da Farmacotecnia.

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Pneumologia	Adenocarcinoma do pulmão – estadio IV	Nivolumab	-	-	Nivolumab (3 mg/Kg)
		Pemetrexedo/Carboplatina	21 Dias	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg	Pemetrexedo 500 mg/m ² Carboplatina 5 AUC
		Pembrolizumab (CPNP previamente tratado com QT)	21 dias	-	Pembrolizumab 2 mg/kg
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Nivolumab	-	-	Nivolumab (3 mg/Kg)
		Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg	Pemetrexedo 500 mg/m ²
		Vinorelbina oral	21 dias	-	Vinorelbina 60 mg/m ²
	Carcinoma Pulmonar de pequenas células	Carboplatina/Etoposido	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg Ranitidina 50 mg Hidroxizina 25 mg (cp)	Carboplatina (5 AUC) Etoposido (100mg/m ²)
		Topotecano 4 mg/m ² - Pneumologia	Pausa de 1 semana, após 3 ciclos	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg Ranitidina 50 mg Hidroxizina 50 mg (cp)	Topotecano 4 mg/m ²
	Carcinoma epidermoide do pulmão	Gemcitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg	Gemcitabina 1250 mg/m ² Carboplatina (5AUC)
	Mesotelioma	Pemetrexedo/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg	Pemetrexedo 500 mg/m ² Carboplatina 5 AUC
Urologia	Neoplasia Maligna da bexiga	Imuno BCG	-	-	Bacilo Calmette-Guérin 1 U (intravesical)
	Neoplasia da Bexiga	Vinflunina	-	Dexametasona 10 mg Metoclopramida 10 mg	Vinflunina 320 mg/m ²

(Continuação)

	Neoplasia de comportamento incerto da bexiga	Mitomicina - C (mensal) - Urologia	28 dias	-	Mitomicina 40 mg
Hematologia	Mieloma Múltiplo – sem menção de remissão	CYBORD	28 dias	Dexametasona 25 mg (IV)	Bortezomib (1,3 mg/m ²) Ciclofosfamida (300 mg/m ²)
		VelDex semanal	35 dias	Dexametasona 25 mg (IV)	Bortezomib (1,3 mg/m ²)
	Linfoma de Hodgkin	ABVD	28 dias	Ondansetron 8 mg Paracetamol 1000mg	Doxorrubicina 25 mg/m ² Bleomicina 10 mg/m ² Vinblastina 10 mg/m ² Dacarbazina 375 mg/m ²
	Linfoma Não-Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg (iv) Paracetamol 1000 mg (iv) Metilprednisolona 125 mg (iv) Ondansetron 8 mg Ranitidina 300 mg (cp)	Rituximab 375 mg/m ² Ciclofosfamida 750 mg/m ² Doxorrubicina 50 mg/m ² Vincristina 1,4 mg/m ²
Quimioterapia	Neoplasia da mama	AC	21 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Ondansetron 8 mg Dexametasona 20 mg	Doxorrubicina 60 mg/m ² Ciclofosfamida 600 mg/m ²
		Docetaxel- Neo Mama	28 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg	Docetaxel 100 mg/m ²
		Nab-Paclitaxel (mama)	-	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg	Paclitaxel 100 mg/m ²

(Continuação)

		Paclitaxel (mama)	Semanal	Lorazepam 1 mg (cp) Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Clemastina 2 mg (iv)	Paclitaxel 80 mg/m ²
		Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel (mama)	-	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Paracetamol 1000 mg (cp) Clemastina 2 mg (iv)	Pertuzumab 840 mg Trastuzumab (8 mg/Kg) Paclitaxel (80 mg/m ²)
	Neoplasia Colo-Rectal	Gramont	14 dias	Lorazepam 1 mg (metoclopramida 10 mg)	Levofolinato disódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
		Bevacizumab + FOLFOX	-	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Ondansetron 8 mg Dexametasona 8 mg	Bevacizumab 5 mg/kg Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato disódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)

(Continuação)

Neoplasia Colo-Rectal	Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetron 8 mg Atropina 0,3 mg	Bevacizumab (5mg/kg) Irinotecano 180 g/m ² Levofolinato disódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus) Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
	XELOX	21 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetron 8 mg	Oxaliplatina 130 mg/m ² Capecitabina 1000 mg/m ²
	FOLFOX	14 Dias	Lorazepam 1 mg Dexametasona 8 mg Ranitidina 50 mg Ondansetron 8 mg	Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato disódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	Cetuximab + FOLFOX	14 dias	Lorazepam 1mg Clemastina 2 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetron 8 mg	Cetuximab 500 mg/m ² Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato disódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg Dexametasona 8 mg Ondansetron 8 mg Atropina 0,3 mg	Irinotecano 180 g/m ² Levofolinato disódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² (bólus)

(Continuação)

					Fluorouracilo 2400 mg/m ² (perfusão)
	Neoplasia de próstata metastizada	Docetaxel - Monoterapia	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondansetron 8 mg	Docetaxel 75 mg/m ²
	Neoplasia maligna de esôfago torácico	Cisplatina + 5-Fu (D1-D21 infusar 7 dias) Gastric	21 dias	Ondansetron 8 mg Dexametasona 12 mg Furosemida 20 mg (2x) Fosaprepitant 150 mg Cloreto de Potássio 10 mL (2x/3x) Sulfato de Magnésio 10 mL	Cisplatina 60 mg/m ² Fluorouracilo 1400 mg/m ²
	Neoplasia maligna do estomago				
	Doença do Pâncreas NCOP	Gemcitabina + Nab-Paclitaxel (Pâncreas)	28 Dias	Ondansetron 8 mg Dexametasona 10 mg Fosaprepitant 150 mg (iv)	Paclitaxel 125 mg/m ² Gemcitabina 1000 mg/m ²
Reumatologia	Artrite Reumatoide	Metotrexato – Artrite Reumatoide	-	-	Metotrexato 25 mg/20 mg/15 mg (via subcutânea)
Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidase alfa	14 dias	-	Alglucosidase alfa (20 mg/m ²)

(Continuação)

Obstetrícia	Gravidez Ectópica	Metotrexato- Obstetrícia	-	-	Metotrexato 50 mg/m ² (IM)
Oftalmologia	Edema Macular (retina)	Bevacizumab	-	-	Bevacizumab 2,0 mg

Anexo 2.11 - Principais Indicadores e Objetivos de Qualidade monitorizados em cada setor dos SF.

Setor	Indicador e Objetivos	Periodicidade	Meta
Aquisição e Logística	Não – conformidades na receção de encomendas	Mensal	
	Regularizações nas contagens diárias do controlo de <i>stock</i>	Mensal	
	Reclamações dos serviços	Mensal	
	Intervenções no controlo de <i>stocks</i> nos SC	Trimestral	
Dose Unitária	Número de erros detetados na conferência da medicação da DIDDU	Mensal	Inferior a 0.4%
	Cumprimento do horário de entrega de medicação	Mensal	
	Número de regularizações efetuadas no armazém 12	Mensal	
	Não – conformidades no armazenamento, no armazém 12	Mensal	
Ambulatório	Regularizações efetuadas durante as contagens de <i>stock</i> do armazém 20	Mensal	Inferior a 3%
	Avaliar a correta imputação aos centros de custos	Mensal	
	Monitorizar o envio do registo mínimo dos medicamentos biológicos para o INFARMED	Mensal	
	Visitas aos SC para controlo dos MEP	Mensal	Todos os SC com MEP
	Número de não-conformidades nas contagens de MEP, nos armazéns 10 e 20	Mensal	
	Circuitos de hemoderivados aleatoriamente encerrados, nos SC	Trimestral	30 Circuitos
	Folhetos informativos atualizados para fornecer ao doente aquando da dispensa dos medicamentos	Trimestral	
Farmacotecnia	Número de regularizações efetuadas nas contagens de <i>stock</i> no armazém 13 e armazém 10 (CT e bolsas de NP)	Mensal	
	Controlo Biológico	Mensal	
	Não conformidades na inserção de dados no carregamento da FDS	Mensal	
	Tempo de espera pelos CT injetáveis no Hospital de Dia	Mensal	Inferior a 3% (espera superior a 2h)
	Monitorizar as não conformidades de reembalagem efetuadas na MSAR e na FDS	Mensal	

Anexo 3.1 - Lista das DCI identificadas pelo INFARMED, I.P. como MNSRM-EF e respetiva indicação terapêutica, à data do meu estágio.

DCI	Indicação Terapêutica	DCI	Indicação Terapêutica
Ácido acetilsalicílico (1000 mg)	Administração oral; Tratamento sintomático da febre e/ou dores ligeiras a moderadas.	Budesonida (32 µg/dose, 64 µg/dose)	Administração Nasal; Prevenção e tratamento de rinite, em adultos.
Ácido fólico (0,4 mg)	Administração oral; Suplementação durante a gravidez e em mulheres férteis que planeiam engravidar.	Cetotifeno (0,25 mg/mL)	Uso oftálmico; Tratamento preventivo e sintomático da conjuntivite alérgica.
Ácido fólico (0,4 mg)+ Cianocobalamina (0,002 mg) + Iodo (0,2 mg)	Administração oral; Suplementação durante a gravidez e em mulheres férteis que planeiam engravidar.	Cianocobalamina (1 mg)	Administração oral; Prevenção e tratamento de estados carenciais de vitamina B12.
Ácido fusídico (20 mg/g)	Uso externo; Infecção da pele causada por micro-organismos sensíveis ao ácido fusídico.	Ciclopirox (olamina) (10 mg/mL)	Uso externo; Tratamento de infeções fúngicas (micoses) da pele e unhas
Ácido salicílico (100 mg/mL + Fluorouracilo (5 mg/mL)	Uso externo; Verrugas vulgares, juvenis planas, plantares e seborreicas.	Cloridrato de pseudoefedrina (60 mg) + Cloridrato de triprolidina (2,5 mg)	Administração oral; Tratamento sintomático a curto prazo de estados gripais e constipações e rinite alérgica ou vasomotora, como congestão nasal, espirros, rinorreia.
Amorolfina (50 mg/mL)	Uso externo; Onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores.	Floroglucinol (62,23 mg) + Simeticone (133 mg)	Administração oral; Flatulência, meteorismo, distensão abdominal, cólicas abdominais e diarreia. Tratamento da sintomatologia da dispepsia funcional e do Síndrome do Intestino Irritável.
Aspartato de magnésio (250 mg)+ Aspartato de potássio (250 mg)	Administração oral; Fadiga muscular e câibras associadas à hipomagnesemia e hipocaliemia. Facilita a recuperação da capacidade muscular após o exercício físico violento.	Fluticasona (50 µg/dose)	Administração nasal; Prevenção e tratamento de rinite alérgica, em adultos.
Brometo de butilescopolamina (10 mg) + Paracetamol (500 mg)	Administração Oral; Alívio de dor ou desconforto abdominal associado a espasmos do trato gastrointestinal. Dismenorreia primária.	Hidrocortisona	Uso externo; Dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto

Continuação

DCI	Indicação Terapêutica	DCI	Indicação Terapêutica
Ibuprofeno (400 mg)	Administração oral; Dores de intensidade ligeira a moderada (dor reumática e muscular, dores nas costas, nevralgia, enxaqueca, dor de cabeça, dor de dentes, dores menstruais), febre e sintomas de constipação e gripe	Paracetamol (500 mg) + Cloridrato de difenidramina (25 mg)	Administração oral; Tratamento a curto prazo de sintomas de dor ao deitar, por exemplo, devido a gripes e constipações, dores reumáticas e musculares, lombalgias, dores de dentes, dores de cabeça e dores menstruais que causam dificuldade em adormecer.
Ibuprofeno (200 mg) + Cloridrato de Pseudoefedrina (30mg)	Administração oral; Tratamento sintomático da congestão nasal e/ou dos seios perinasais com cefaleia e/ou febre e/ou dores associados a estados gripais ou constipações	Paracetamol (500 mg) + Cloridrato de Pseudoefedrina (30 mg)	Administração oral; Tratamento sintomático a curto prazo da congestão nasal e dos seios perinasais associada aos sintomas de constipação e gripe, como dor moderada, dor de cabeça e/ou febre.
Lidocaína (25 mg/g) + Prilocaina (25 mg/g)	Uso externo; Anestesia tópica	Paracetamol (500 mg) + Codeína (8 mg) + Buclizina (6,25 mg)	Administração oral; Tratamento profilático e sintomático de enxaquecas, incluindo as crises de cefaleias, náuseas e vômitos.
Macrogol e outras associações	Administração oral; Lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia.	Picetoprofeno (18 mg/g - creme ou 20 mg/g - solução para pulverização)	Uso externo; Dor e inflamação ligeira a moderada de origem músculo-esquelética, reumática ou pós-traumática.
Pancreatina	Administração oral; Insuficiência Pancreática Exócrina (com diagnóstico prévio)	Ulipristal (30 mg)	Administração oral; Contraceção de emergência até 120 horas (5 dias).

Anexo 3.2 - Casos Clínicos

Caso Clínico 1 - Referenciação Médica

Uma senhora de meia-idade dirigiu-se à farmácia pedindo algo para os vômitos (emese) que já duravam há mais de 3 dias, diz que “nada lhe ficava no estômago”. Ao aprofundar os sintomas indica que sente dor no estômago, ardor na garganta e responde afirmativamente à presença de sangue no vômito (hematémese). Questionada acerca da farmacoterapia e historial de doença gástrica, refere que está a tomar metoclopramida, esomeprazol e sucralfato e menciona que lhe tinha sido diagnosticada uma hérnia do hiato há uns anos.

Dada a sintomatologia apresentada pela utente e perante a patologia associada indiquei que consultasse o médico.

Caso Clínico 2 - Uso de Inalador

Senhora de meia-idade com DPOC diagnosticada veio levantar uma prescrição “que já faz há alguns meses”. Encontrava-se a fazer um inalador com associação de um broncodilatador e um corticosteróide inalatório (Formoterol + Budesonida, *Spiromax*®). Perante a informação de ser medicação habitual, questiono a senhora se os sintomas têm estado controlados, ao qual refere que não tem sentido melhoras, acrescentando que ao inalar o pó este lhe “irrita a garganta e tosse logo”.

Explico-lhe que a tosse que descreve é provavelmente a causadora da ineficácia do medicamento, uma vez que as partículas estão a ser expelidas para o exterior, não atingindo o pulmão. De modo a averiguar a causa dessa tosse, peço à utente que exemplifique/explique com costuma fazer a inalação, na qual diz que quando inspira o pó o faz de maneira muito rápida/súbita (tossindo logo de seguida). Detetado o problema, explico-lhe que a inalação deve ser feita de forma profunda e lenta (e não inspirar com muita “força”), sustendo a respiração nos 10 segundos seguintes.

Sugiro à utente que numa próxima vinda à farmácia dê um feedback relativo a esta alteração e caso os sintomas continuassem a não estar controlados adverti-a a consultar o médico, de maneira a repensar a sua terapêutica.

Caso Clínico 3 - Polimedicação, efeitos adversos, duplicação

Senhora idosa, polimedicada, dirige-se à farmácia para levantar uma receita. Dos medicamentos prescritos refere que um deles é novo: “umas vitaminas para a cabeça e músculos, porque se tem sentido muito cansada”. Na guia de tratamento, vinham prescritos colecalciferol (*Molinar*®), ácido risedrónico (*Actonel*®) e valsartan + hidroclorotiazida (*Co-Diovan*®), associadas a osteoporose e hipertensão arterial diagnosticada. Relativamente às

“vitaminas”, o médico passou-lhe um multivitamínico associado a sais minerais (*Dagravit total 30®*), um MNSRM.

Durante o atendimento faço algumas perguntas acerca da toma da medicação, denotando uma visível confusão da utente para a sua farmacoterapia, desta forma dedico algum tempo na tentativa de explicar os horários de toma, indicações terapêuticas dos medicamentos, etc. No decorrer do diálogo, a utente menciona que desde que anda a tomar um medicamento que levou da farmácia, há uns tempos, tem diarreia. Diz que era para o cansaço, mas não sabe o nome. Consultando o histórico do utente no *Sifarma2000*, e após mostrar a embalagem, concluo que se trata de um suplemento de magnésio (*HolonPlus Magnésio®*).

Perante esta informação, digo à utente que será melhor parar a toma do suplemento de magnésio, uma vez que é ele o provável responsável pela diarreia e tendo em conta que irá tomar agora o suplemento prescrito pelo médico, iria estar a ultrapassar a dose diária recomendada para algumas vitaminas e minerais.

Caso Clínico 4 - Automedicação e Aconselhamento

Senhora de meia-idade dirige-se à farmácia solicitando *Dentispray®* (Benzocaína). Dado o pedido, questionei a utente se era para si e para que situação se tratava. Refere que era para si e que tinha dores na boca, alguma dificuldade em engolir e tinha uma “pequenas manchas brancas” na cavidade oral, a qual me mostrou. A benzocaína foi lhe aconselhada por uma enfermeira amiga.

Dados os sinais e sintomas, expliquei à senhora que a benzocaína é um anestésico local e que por isso apenas lhe iria aliviar as dores, não auxiliando na cura/tratamento. Com auxílio da minha orientadora aconselhei um antifúngico, suspensão oral de nistatina (*Mycostatin®*), uma vez que as manchas brancas apontavam para uma candidíase oral. Na perspetiva de encontrar uma eventual causa, questionei a utente relativamente ao uso de inalador com corticosteroides, sendo a resposta negativa.

Caso Clínico 5 - Medicamento não comercializado em Portugal

Senhor idoso, de nacionalidade suíça, deslocou-se à farmácia e apresentou uma caneta de insulina Degludec (*Tresiba®*), mencionando que tinha acabado e não tinha trazido mais nenhuma consigo. Embora fosse um MSRM, dada a situação (e após consultar uma farmacêutica) ponderei fazer uma venda suspensa da caneta insulina. Contudo, esta insulina de ação prolongada não aparecia no sistema informático, nem se encontra disponível para encomenda. Através da consulta no *Infomed* verificamos que não é comercializada em Portugal. Deste modo, aconselhamos o senhor a deslocar-se ao hospital para que lhe passem uma receita com a insulina

mais adequada para a substituição, sendo que algum tempo depois, o senhor voltou à farmácia com uma prescrição de insulina glargina (*Lantus*®).

Caso Clínico 6 - Antibióticos

Uma senhora idosa dirigiu-se à farmácia solicitando que lhe dispensássemos “uma caixinha deste remédio, porque todos os anos tinha tosse e só lhe passava com isto”. A caixa correspondia a um antibiótico, azitromicina (*Zithromax*®). Dada a situação (e antes de dizer que não podíamos dispensar o antibiótico) inquiri a utente acerca do tipo de tosse de que se queixava: seca; com expectoração; cor das secreções; dor ao tossir; etc. A senhora respondeu que era uma tosse com expectoração (de cor branca/transparente), que tinha dificuldade em expulsá-la e que lhe doía a zona torácica devido ao constante ato de tossir. Posto isto, expliquei à senhora que os antibióticos só devem ser usados para os casos mais graves e sempre sobre prescrição médica, para evitar o uso inadequado dos mesmos.

Deste modo, aconselhei a toma de um expetorante em xarope, carbocisteína (*Pulmiben*®), acrescentando que deveria beber muita água para ajudar a fluidificar essas mesmas secreções. Advertindo que caso a tosse continuasse e/ou a expectoração tivesse uma tonalidade amarelada/esverdeada deveria consultar um médico.



Caso Clínico 7 - Pílula e amamentação

Senhora jovem, tinha sido mãe há poucas semanas, desloca-se à FHC com uma prescrição de desogestrel (*Azalia*®), um progestagénio.

Refere que antes da gravidez fazia um anticoncepcional oral combinado (estrogénio mais progestagénio), mas que agora a médica lhe tinha prescrito outra pílula. Dada a alteração, a utente questiona-me acerca das diferenças entre as duas pílulas. Consulto os resumos das características dos medicamentos (RCMs) em questão, de maneira a garantir que fornecia a informação mais correta a utente. Começo por informar que as pílulas contendo só progestagénio são as recomendadas durante a amamentação, uma vez que os estudos indicam que não altera nem “a quantidade nem a qualidade do leite produzido”, ao contrário das pílulas combinadas. Além disso, pequenas quantidades do fármaco (desogestrel) que possam ser excretas no leite não parecem afetar as crianças.

Adicionalmente, menciono que esta nova pílula é feita de forma ininterrupta, ou seja, toma durante os 28 dias do ciclo (sem a pausa de 7 dias) e assim que acabar um *blister* começa um novo.

Anexo 3.3 - Receita Eletrônica Materializada de um medicamento manipulado (MM).

Receita Médica Nº		* 2 0 1 1 0 0 0 3 8 7 6 8 6 9 3 0 0 8 *	
Nome	[Redacted]	R.C.	* 2 6 7 7 7 9 3 0 8 *
Telefone	[Redacted]		
Endereço Responsável	SNS		
Nº de Beneficiário			
			
Emplacamento: FICOM/PA Telefone: 213233000		C.H.C.B.H.COVIILVA- URGÊNCIA * U 0 5 7 1 0 6 *	
R. DCI / nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia		N.º Extensão	
1 Acido salicílico, Manipulado de Vaselina com ácido salicílico a 30% F.S.A.M. Posologia: Aplicar localmente 1 vez ao dia.		1 Uria	
1		2	
3		3	
4		4	
Validade: 30 dias Data: 2018-04-28		[Redacted Signature]	

Receita Médica Nº		* 2 0 1 1 0 0 0 3 8 7 6 8 6 9 3 0 0 8 *	
Guia de tratamento para o usuário			
Local de Prescrição: C.H.C.B.H.COVIILVA-URGÊNCIA		Telefone: [Redacted]	
Médico prescritor: [Redacted]			
Usuário: [Redacted]			
Código Acesso: * 2 6 7 6 0 *		Código Direito acesso: * 3 0 8 *	
R. DCI / nome, dosagem, forma farmacêutica, embalagem, posologia		N.º	
1 Acido salicílico, Manipulado de Vaselina com ácido salicílico a 30% F.S.A.M.		1	
Posologia: Aplicar localmente 1 vez ao dia.			
1		2	
3		3	
4		4	
Encargo para o usuário de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica:			
1		2	
3		3	
4		4	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte a Pesquisa Medicamentos, no site do INFARQUED (www.infarmed.pt) • Consulte a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09:00-13:00 e 14:00-17:00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico			
Venha também à Farmácia do Cidadão em Mega Farmácia, em todas as farmácias.			
Data: 2018-04-28			
Prescrição por computador - Farmácia Especializada - UJIS - SP/RS - POF			

