UNIVERSIDADE BEIRA INTERIOR

Desenvolvimento de uma metodologia analítica para a determinação de 7-oxodesidroepiandrosterona e 7-oxopregnenolona em amostras biológicas

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação

Rafael Fonseca Inácio

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre

Abril de 2022

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Samuel Martins Silvestre, por me ter aceitado orientar neste último percurso, por toda a sua disponibilidade desde o primeiro dia, por todos os ensinamentos que me transmitiu e por toda a confiança, paciência e tempo dispensado.

Ao Professor Doutor Jorge Aperta pela oportunidade que me concedeu na realização do estágio em Farmácia Hospitalar e por todos os conselhos e tranquilidade que sempre me transmitiu, e a toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital Sousa Martins, por toda a aprendizagem e por toda a confiança e responsabilidade que me confiaram.

À minha orientadora de estágio, Doutora Alcina Leal e a toda a equipa incrível da Farmácia Vitória por me fazerem sentir parte da equipa desde o primeiro minuto, pela amizade e pela confiança depositada em mim, por todos os ensinamentos e por todos os conselhos que me proporcionaram, fulcrais para a minha formação.

Aos meus colegas de laboratório, Octávio, Pedro Soeiro e Sara Meirinho, um muito obrigado por toda a ajuda e por toda a disponibilidade sempre demonstrada.

Aos meus amigos de infância, Salta, Alex, Diogo e Marco, por todos os anos de amizade, por compreenderem as ausências e por me alegrarem e me distraírem sempre que precisava. Ao meu padrinho de curso e amigo, Miguel Vaz, por estar sempre disponível a ajudar e por todo o conhecimento transmitido. Às pessoas fantásticas que tive a oportunidade de conhecer ao longo deste curso, Vanessa, Catarina, Maria, Cristina, Isa e Beta. Aos meus dois grandes amigos que a Covilhã me proporcionou, André Gonçalves, um obrigado por todas as noitadas em época de frequências e pelo companheirismo, e Pedro Rocha, por todas as gargalhadas e pela tranquilidade e confiança que sempre me transmitiste. Aos meus colegas de casa nestes últimos três anos, João Faria e André Bastos.

À Lina, por estar sempre ao meu lado, *no matter what* e por acreditar sempre em mim. Agradeço-lhe todo o amor, toda a paciência (lidar com este feitio não é fácil), toda a força e todo o apoio que sempre me transmitiu, por ter tornado a Covilhã a minha segunda casa, mas especialmente por me ter ensinado que 1 + 1= 3000.

Aos meus pais, os dois guerreiros da minha vida. Agradeço-lhes por todo o apoio, por toda a ajuda e por todos os sacrifícios que foram fazendo ao longo das suas vidas, para

que hoje fosse possível estar aqui a escrever isto. Olhando para trás, para a minha infância, sou um felizardo por poder afirmar que nunca me faltou nada em casa. Um muito obrigado por toda a educação e por todos valores que me transmitiram, muitas vezes apenas com simples ações. Ao meu irmão Marcelo, por estar sempre pronto a defender-me, por ter sempre a palavra certa na hora certa e por fazer-me relembrar sempre quem eu sou e as minhas origens. Tenho imenso orgulho em ti!

Resumo

O presente relatório de estágio para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas foi realizado no âmbito da Unidade Curricular "Estágio" do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior. Este trabalho encontra-se subdividido em três capítulos, que abordam cada um dos períodos de aprendizagem nas vertentes de Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar.

O capítulo um é referente ao projeto de investigação intitulado "Desenvolvimento de uma metodologia analítica para a determinação de 7-oxodesidroepiandrosterona e 7-oxopregnenolona em amostras biológicas" desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Os esteroides 7-oxopregnenolona e 7-oxodesidroepiandrosterona têm sido pouco estudados, pelo que o objetivo deste trabalho foi a realização de uma revisão sistemática acerca das metodologias analíticas existentes para estes compostos, de forma a se dar início ao desenvolvimento de um novo método analítico que facilite a identificação e a avaliação destes compostos em amostras biológicas. Neste contexto, realizou-se a síntese dos 7-oxoesteroides, de forma a dispor destes para o desenvolvimento da metodologia e obtiveram-se ambos os compostos com rendimentos de reação moderados. A partir do trabalho inicial desenvolvido para a metodologia analítica e da revisão sistemática, podemos concluir que o desenvolvimento de um método analítico que englobe os quatro compostos poderá ter de ser uma fase móvel em gradiente, constituída por três destes quatro solventes: água, ácido fórmico, acetonitrilo e metanol.

O capítulo dois refere-se ao estágio em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Vitória, Fundão, no período de 1 de março a 21 de maio de 2021, sob orientação da Dra. Alcina Leal. Neste capítulo é apresentado o funcionamento da farmácia e são descritas as tarefas e atividades desempenhadas durante o estágio e algumas particularidades da legislação que regula o setor.

Por fim, o capítulo três diz respeito ao estágio em Farmácia Hospitalar, realizado nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins da Guarda, no período de 24 de maio a 9 de julho de 2021, sob orientação do Dr. Jorge Aperta. São descritas as áreas e as respetivas funções dos farmacêuticos na farmácia hospitalar e as competências adquiridas no decorrer do estágio.

Palavras-chave

Esteroides; Oxidação alílica; 11β-hidroxiesteroide desidrogenase; 7-oxopregnenolona; 7-oxodesidroepiandrosterona; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.

Abstract

This report to obtain the master's degree in Pharmaceutical Sciences was carried out within the scope of the "Internship" Curricular Unit of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences of the University of Beira Interior. This work is subdivided in three chapters that address each of the learning periods of Research, Community Pharmacy and Hospital Pharmacy.

The chapter one refers to the research project entitled "Development of an analytical methodology for the determination of 7-ketodehydroepiandrosterone and 7-ketopregnenolone in biological samples" conducted at Health Sciences Research Center of University of Beira Interior. The steroids 7-ketopregnenolone and 7-ketodehydroepiandrosterone have been few studied, so the aims of this work were to perform a systematic review of the existing analytical methodologies for these compounds to initiate the development of a new analytical method that facilitates the identification and evaluation of the possible formation of 7-ketodehydroepiandrosterone and 7-ketopregnenolone in biological samples. In this context, the synthesis of this 7-ketosteroids was performed to have them available for the development of the methodology and both compounds were obtained with moderate reaction yields. From the initial work made for the analytical methodology and the systematic review, we can conclude that the development of an analytical method including all four compounds may need to be a gradient mobile phase consisting by three of these four solvents: water, formic acid, acetonitrile, and methanol.

The chapter two refers to the internship in Community Pharmacy, which was held at Pharmacy Vitória, Fundão, from March 1 to May 21, under guidance of Dra. Alcina Leal. In this chapter are presented the operations of the pharmacy, as well as the tasks and activities performed during the internship and some particularities of the legislation that regulates the sector.

Lastly, the chapter three reports to the internship in Hospital Pharmacy, which was held at the Pharmaceutical Services of Hospital Sousa Martins of Guarda, from May 24 to July 9, 2021, under the guidance of Dr. Jorge Aperta. In this chapter are described the areas and the respective functions of pharmacists in the hospital pharmacy, as well as the acquired skills during the internship.

Keywords

Steroids; Allylic Oxidation; 11β-hydroxysteroid dehydrogenase; 7-ketopregnenolone; 7-ketodehydroepiandrosterone; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.

Índice

Capítulo 1: Desenvolvimento de uma metodologia analítica para a determinação de 7-oxodesidroepiandrosterona e 7-oxopregnenolona em amostras biológicas 1
1. Introdução 1
1.1 Esteroides 1
1.1.1 Generalidades estruturais e propriedades físico-químicas.....1
1.1.2 Biossíntese, classificação e relevância fisiopatológica e farmacológica.. 3
1.2 Pregnenolona e o seu derivado oxidado 7-oxopregnenolona..... 4
1.2.1 Biossíntese e relevância fisiopatológica e farmacológica..... 4
1.3 Desidroepiandrosterona e o seu derivado oxidado 7-oxodesidroepiandrosterona..... 8
1.3.1 Biossíntese e relevância fisiopatológica e farmacológica..... 8
1.4 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 11
2 Objetivos 13
3 Materiais e Métodos 13
3.1 Revisão Sistemática 13
3.2 Síntese Química 14
3.2.1 Materiais, Reagentes e Equipamentos 14
3.2.2 Síntese Química 15
3.2.2.1 Tentativa de preparação de 7-oxopregnenolona a partir de acetato de pregnenolona 15
3.2.2.1.1 Reação 1.1: Oxidação alílica do acetato de pregnenolona 15
3.2.2.1.2 Reação 1.2: Hidrólise alcalina do acetato de 7-oxopregnenolona 16
3.2.2.2 Oxidação alílica direta da pregnenolona 17
3.2.2.3 Oxidação alílica direta de DHEA.....17
3.3 Ensaios Analíticos 18
3.3.1 Materiais, Reagentes e Equipamento 18
3.3.2 Sistema cromatográfico e deteção 18
3.3.2.1 Condições cromatográficas.....19
3.3.3 Soluções.....19
4 Resultados e Discussão 19
4.1 Revisão sistemática 19
4.1.1 7-oxoDHEA e 7-oxopregnenolona 24
4.1.2 DHEA e Pregnenolona 25
4.2 Síntese Química..... 26
4.3 Ensaios Analíticos 27

4.3.1 Otimização da fase móvel e identificação dos compostos 27
5 Conclusão e Perspetivas Futuras 39
6 Referências Bibliográficas 41
Capítulo 2 – Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária 51
1. Introdução 51
2. Farmácia Vitória 52
2.1 Localização e Funcionamento 52
2.2 Espaço Exterior 52
2.3 Interior 53
2.4 Recursos Humanos 56
3. Fontes para Consulta Científica 57
4. Sistema Informático 58
5. Impacto do vírus SARS-CoV-2 na Farmácia Comunitária 59
6. Aprovisionamento e Armazenamento 60
6.1 Fornecedores 60
6.2 Realização de Encomendas 61
6.3 Receção de Encomendas 63
6.4 Armazenamento 65
6.5 Controlo dos Prazos de Validade 66
6.6 Gestão de Devoluções 67
7. Dispensa de Medicamentos 68
7.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) 69
7.1.1 Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) 73
7.1.2 Regimes de Comparticipação 74
7.2 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em Urgência 76
7.3 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) 76
7.4 Medicamentos de Uso Veterinário 78
8. Preparação de Medicamentos 79
8.1 Preparação de Medicamentos Manipulados 79
8.2 Preparações Extemporâneas 81
9. Outros Produtos de Saúde 81
9.1 Produtos de Dermocosmética e Higiene Corporal 81
9.2 Produtos Dietéticos Infantis e para Alimentação Especial 82
9.3 Suplementos Nutricionais e Fitoterapêuticos 83
9.4 Dispositivos Médicos 84
10. Serviços de Saúde 85
11. Farmacovigilância 88

12. Processamento e Faturação do Receituário 88
13. Programa VALORMED 91
14. Programa de Troca de Seringas 92
15. Cartão das Farmácias Portuguesas 92
16. Outras Atividades e Ações de Sensibilização 93
17. Considerações Finais 95
18. Referências Bibliográficas 97
Capítulo 3- Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Hospitalar 101
1. Introdução e contextualização 101
2. Organização dos Serviços Farmacêuticos 102
2.1 Localização e Áreas funcionais dos Serviços Farmacêuticos 102
2.2 Recursos Humanos 104
3. Gestão de medicamentos e produtos de saúde dos Serviços Farmacêuticos 106
3.1 Seleção e Aquisição 107
3.1.1 Casos especial de Aquisição: Autorização de Utilização Excecional 109
3.1.2 Casos especial de Aquisição: Rutura de Stocks 109
3.2 Receção de encomendas 109
3.3 Armazenamento 110
4. Distribuição 114
4.1 Distribuição tradicional 115
4.2 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) 116
4.3 Distribuição por reposição de stocks nivelados 118
4.4 Distribuição em regime Ambulatório 118
4.5 Distribuição para os cuidados primários 122
4.6 Circuitos especiais de distribuição 123
4.6.1 Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas 123
4.6.2 Hemoderivados 124
5. Produção e controlo 125
5.1 Preparação de Nutrição Parentérica 125
5.2 Reconstituição de Fármacos Citotóxicos 126
5.3 Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis 129
6. Reembalagem 130
7. Farmacocinética Clínica 131
8. Farmacovigilância 132
9. Acompanhamento da Visita Médica 133
10. Comissões Técnicas Hospitalares 133
10.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica 133

10.2 Comissão de Ética 134
10.3 Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos 134
11. Informação e Documentação 135
12. Considerações Finais 136
13. Referências Bibliográficas 137
ANEXOS 139

Lista de Figuras

Figura 1: Núcleo esteroide e respetiva numeração dos carbonos 1
Figura 2: Núcleo base dos pregnanos, androstanos e colestanos, com respetiva numeração. 2
Figura 3: Clivagem oxidativa da cadeia lateral C17 do colesterol pela CYP11A1 4
Figura 4: Conversão pormenorizada do colesterol a pregnenolona 5
Figura 5: 7α-hidroxilação do composto pregnenolona através da CYP7B1 5
Figura 6: Biossíntese de 7α-hidroxipregnenolona através de 7α-hidroxicolesterol 6
Figura 7: Conversão de 7α-hidroxipregnenolona a 7β-hidroxipregnenolona através de 11β-HSD1 6
Figura 8: Conversão de pregnenolona a DHEA via CYP17A1 9
Figura 9: Conversão da DHEA a 7β-hidroxiDHEA 9
Figura 10: Conversão de 7α-hidroxiDHEA em 7β-hidroxiDHEA no fígado, através de 11β-HSD1 e cofator NADP+/NADPH, um passo reversível 12
Figura 11: Conversão de 7α-hidroxiDHEA em 7β-hidroxiDHEA no rim, através de 11β-HSD2, um passo irreversível 12
Figura 12: Oxidação alílica do acetato de pregnenolona 15
Figura 13: Hidrólise alcalina do acetato de 7-oxopregnenolona 16
Figura 14: Oxidação alílica de pregnenolona 17
Figura 15: Oxidação alílica da desidroepiandrosterona (DHEA) 17
Figura 16: Fluxograma do processo de seleção dos artigos 20
Figura 17: Fase móvel ACN: H2O (50:50) para uma concentração de 10 µg/mL de pregnenolona (4,635 min), Área= 63,305 a 210 nm. 28
Figura 18: Cromatograma do composto pregnenolona a diferentes comprimentos de onda 29
Figura 19: Fase móvel ACN: H2O (50:50) para uma concentração de 10 µg/mL de DHEA (2,902 min), Área= 74,602 a 210 nm. 29
Figura 20: Cromatograma do composto DHEA a diferentes comprimentos de onda 30
Figura 21: Fase móvel ACN: H2O (60:40) para uma concentração de 10 µg/mL de pregnenolona (2,569 min), Área= 63,596 a 210 nm. 31
Figura 22: Fase móvel ACN: H2O (55:45) para uma concentração de 10 µg/mL de pregnenolona (3,308 min), Área= 64,440 a 210 nm. 31
Figura 23: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de DHEA (4,136 min), Área= 74,345 a 210 nm. 32

Figura 24: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxopregnenolona (2,185 min), Área= 353,470 a 240 nm. 33
Figura 25: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxopregnenolona (2,185 min), Área= 128,046 a 210 nm. 33
Figura 26: Fase móvel ACN: H2O (35:65) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxopregnenolona (3,267 min), Área= 363,945 a 240 nm.....34
Figura 27: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxoDHEA (1,310 min), Área= 441,745 a 240 nm.....35
Figura 28: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxoDHEA (1,310 min), Área= 133,938 a 210 nm.....35
Figura 29: Fase móvel ACN: H2O (30:70) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxoDHEA (2,402 min), Área= 446,520 a 240 nm.....35
Figura 30: Fase móvel ACN: H2O (30:70) para uma concentração de 50 µg/mL de DHEA (12,191 min), Área= 407,462 a 210 nm 37

Lista de Tabelas

Tabela 1: Resumo das condições cromatográficas de cada método analítico e respetivo artigo 21
Tabela 2: Compostos pregnenolona e 7-oxopregnenolona e respetivos tempos de retenção e fase móvel 36
Tabela 3: Compostos DHEA e 7-oxoDHEA e respetivos tempos de retenção e fase móvel 36
Tabela 4: Colaboradores da Farmácia Vitória 56
Tabela 5: Colaboradores dos SF do HSM e respetivas funções 105

Lista de Acrónimos

11β-HSD1	11β-Hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1
^{1}HRMN	Ressonância Magnética Nuclear de Protão
ACN	Acetonitrilo
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácia
AUE	Autorização de Utilização Especial
BPFFC	Boas Práticas Farmacêuticas para Farmácia Comunitária
Bz	Benzodiazepinas
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CB1	Recetor canabinoide tipo 1
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CE	Comissão de Ética
CFLV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CNP	Código Nacional do Produto
DAD	Do inglês *"Diode-Array Detector"*
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DHEA	Desidroepiandrosterona
DHEA-S	Sulfato de Desidroepiandrosterona
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DIU	Dispositivos Intrauterinos
E	Estupefacientes
FEFO	Do inglês "*First Expired- First Out*"
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GABA	Recetor ácido gama-aminobutírico
GHAF	Programa de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
H6PDH	Hexose-6-fosfato desidrogenase
Hd	Hemoderivados
HEPA	Do inglês "*High Efficiency Particulate Air"*
HPLC	Do inglês "*High Performance Liquid Chromatography"*
HSM	Hospital Sousa Martins
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LASA	Do inglês "*Look-Alike, Sound-Alike"*
LC-MS/MS	Cromatografia líquida acoplada à espetrofotometria de massa
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LOD	Do inglês *"Limit of Detection"*
LOQ	Do inglês *"Limit of Quantification"*
MAP	Do inglês *"Microtubule-Associated Protein"*
MAP2	Do inglês *"Microtubule-Associated Protein type 2"*
MAPK	Do inglês *"Mitogen-activated protein kinase"*

MD	1-amino-4-hidrazinapiridina
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NADPH	Do inglês "*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*"
NHPI	Do inglês "*N-hydroxyphthalimide"*
NMDA	Do inglês "*N-Methyl-D-Aspartate*"
NOC	Norma de Orientação Clínica
P	Psicotrópicos
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PPCIRA	Programa e Controlo de infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas ao Medicamento
RH	Recursos Humanos
SA	Serviço de Aprovisionamento
SF	Serviços Farmacêuticos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério de Saúde
TLC	Do inglês "*Thin Layer Chromatography"*
TR	Tempo de Retenção
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCP	Unidade de Cuidados Primários
ULSG	Unidade Local de Saúde de Guarda
UV	Ultravioleta
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humano

Capítulo 1: Desenvolvimento de uma metodologia analítica para a determinação de 7-oxodesidroepiandrosterona e 7-oxopregnenolona em amostras biológicas

1. Introdução

1.1 Esteroides

1.1.1 Generalidades estruturais e propriedades físico-químicas

Os esteroides são compostos pertencentes à classe dos lípidos, tendo já sido identificados em animais, plantas e fungos. Os esteroides são importantes reguladores biológicos e estão envolvidos em inúmeros processos de inibição e estimulação fisiológicos que ocorrem nos organismos vivos.[1] Apesar das semelhanças que os esteroides apresentam entre si, cada classe demonstra diferentes atividades biológicas únicas e distintas.[2]

O núcleo base dos esteroides é formado por um esqueleto carbonado com quatro anéis fundidos (A, B, C e D), três de seis membros e um de cinco, denominado ciclopentanoperhidrofenantreno. Os anéis A, B e C formam o núcleo perhidrofenantreno e o anel D é um ciclopentano (figura 1).[2]

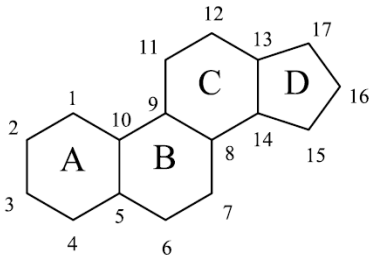


Figura 1: Núcleo esteroide e respetiva numeração dos carbonos

Na maioria dos esteroides, encontram-se ligados a este núcleo base dois grupos metilo angulares, estando numerados como C18 (ligado ao C13) e C19 (ligado ao C10), e uma cadeira lateral alquilo variável ligada ao C17, cuja numeração inicia em C20 e termina por ordem sequencial.[1] Através dos diferentes substituintes ligados a C10, C13 e C17, podemos distinguir diferentes séries de esteroides, estando demonstrado alguns exemplos na figura 2.

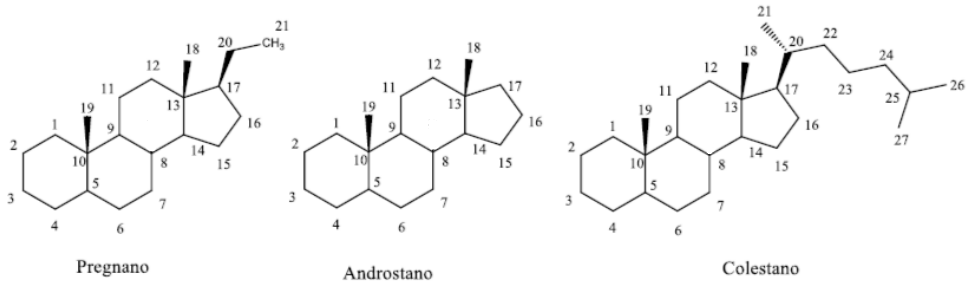


Figura 2: Núcleo base dos pregnanos, androstanos e colestanos, com respetiva numeração.

Um aspeto importante a nível estrutural nos esteroides é a configuração tridimensional e os carbonos quirais. Os substituintes que se encontram abaixo do plano definido pelos anéis fundidos apresentam configuração α, enquanto os substituintes que se encontram acima do plano, no mesmo plano em que existem os metilos angulares ligados ao C10 e C13, apresentam configuração β.[2]

A fusão dos anéis dos esteroides pode ser *cis* ou *trans*, sendo que esta denominação se encontra correlacionada com a configuração α ou β adotada pelos grupos substituintes ou pelos átomos de hidrogénio ligados aos anéis. Maioritariamente, a fusão dos anéis do esteroides é *trans*. [2]

Devido ao esqueleto hidrocarbonado que os esteroides apresentam, estes são moléculas bastantes lipofílicas, permitindo-lhes atravessar facilmente as membranas celulares. A sua elevada lipofilia faz com que sejam muito solúveis em solventes orgânicos não polares, tais como: éter, clorofórmio, acetona e benzeno. Porém, apresentam baixa solubilidade em água (H_2O) e noutros solventes polares. O aumento do número de grupos hidroxilo ou outros grupos funcionais polares na molécula, aumenta a solubilidade em solventes polares.[1]

1.1.2 Biossíntese, classificação e relevância fisiopatológica e farmacológica

O colesterol é um dos principais precursores na biossíntese de esteroides, sendo encontrado na maioria dos tecidos animais e constituindo um elemento estrutural essencial das membranas celulares. É maioritariamente biossintetizado no fígado a partir da acetilcoenzima A num processo altamente estereosseletivo e regulado, que envolve a formação de dois intermediários principais: o esqualeno e o lanosterol.[1,2]

Posteriormente, através da clivagem oxidativa da cadeia lateral do colesterol em C17, este é convertido a pregnenolona. A partir da pregnenolona são formadas grande parte das moléculas esteroides com atividade biológica, tais como: glucocorticoides (ex: hidrocortisona), mineralocorticoides (ex: aldosterona) e esteroides sexuais.[2]

A atividade biológica de um determinado esteroide é altamente dependente da sua estrutura, pelo que a mínima alteração na estrutura geral da molécula, como a remoção ou a introdução de grupos funcionais, pode implicar uma mudança na função desempenhada.[2] Atualmente, os esteroides são classificados de acordo com a sua estrutura e funções fisiológicas que desempenham, e as suas principais classes são os corticosteroides, os esteroides sexuais e os esteroides anabolizantes.[1]

Os corticosteroides são produzidos no córtex da glândula adrenal e podem ser divididos em glucocorticoides e mineralocorticoides. Os glucocorticoides, como por exemplo, a hidrocortisona, caraterizam-se por regular vários aspetos relacionados com o metabolismo (lipídico, proteico e carbohidrato) e imunidade. Os mineralocorticoides, por exemplo, a aldosterona, desempenham um papel fundamental na manutenção do volume sanguíneo e no controlo da excreção renal de eletrólitos.[1]

Os esteroides anabolizantes são uma classe de esteroides naturais e sintéticos, que se caracteriza por interagir com os recetores de androgénios e promover o crescimento e a divisão celular, resultando no desenvolvimento de vários tipos de tecido, principalmente os músculos e os ossos. Como exemplo deste tipo de esteroides temos a testosterona, a nandrolona e a metandrostenolona.[1]

Produzidos maioritariamente nas glândulas sexuais (testículos no homem, ovários na mulher), os esteroides sexuais interagem com os recetores de androgénios ou de estrogénios, promovendo o desenvolvimento das caraterísticas sexuais primárias e secundárias e controlando a reprodução. Esta classe de esteroides é constituída por androgénios, como a testosterona, por progestagénios, como a progesterona e por estrogénios, como o estradiol.[1] A desidroepiandrosterona (DHEA), um esteroide de 19

carbonos, assume uma enorme importância neste contexto ao constituir um percursor fisiológico dos esteroide sexuais nos humanos.[2]

1.2 Pregnenolona e o seu derivado oxidado 7-oxopregnenolona

1.2.1 Biossíntese e relevância fisiopatológica e farmacológica

Nas glândulas adrenais, mais propriamente no complexo enzimático mitocondrial CYP450 da zona reticular do córtex adrenal, o colesterol é convertido a pregnenolona através da clivagem oxidativa da cadeia lateral do colesterol em C17 (figura 3). Como já referido anteriormente, a partir da pregnenolona são formadas grande parte das moléculas esteroides com atividade biológica. Este complexo enzimático encontrado nas membranas mitocondriais é constituído por três proteínas, uma das quais a CYP11A1. A falta parcial/completa de atividade desta CYP, irá resultar numa desordem de toda a esteroidogénese, podendo originar falta de glucocorticoides, feminização e hipertensão arterial. Consequentemente, o colesterol irá acumular-se nos tecidos.[2,3] A transformação do colesterol em pregnenolona é o primeiro passo da biossíntese de todos os esteroides, sendo este o passo limitante.[4]

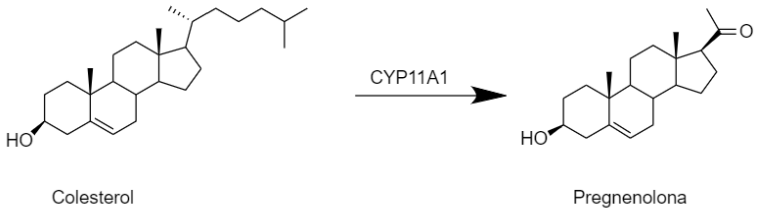


Figura 3: Clivagem oxidativa da cadeia lateral C17 do colesterol pela CYP11A1

Nesta conversão, estão envolvidos três passos oxidativos. Três moles de NADPH (do inglês "*Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*") e oxigénio (O_2) são consumidos por cada mole de colesterol convertida a pregnenolona. O primeiro passo oxidativo resulta na formação do *cholest-5-ene-3β,22R-diol* (passo A), seguido do segundo passo oxidativo, formando-se *cholest-5-ene-3β,20R,22R-triol* (passo B). O terceiro e último passo oxidativo (passo C), é a clivagem da ligação C20-C22, formando-se o substrato pregnenolona e ácido isocapróico (figura 4).[2]

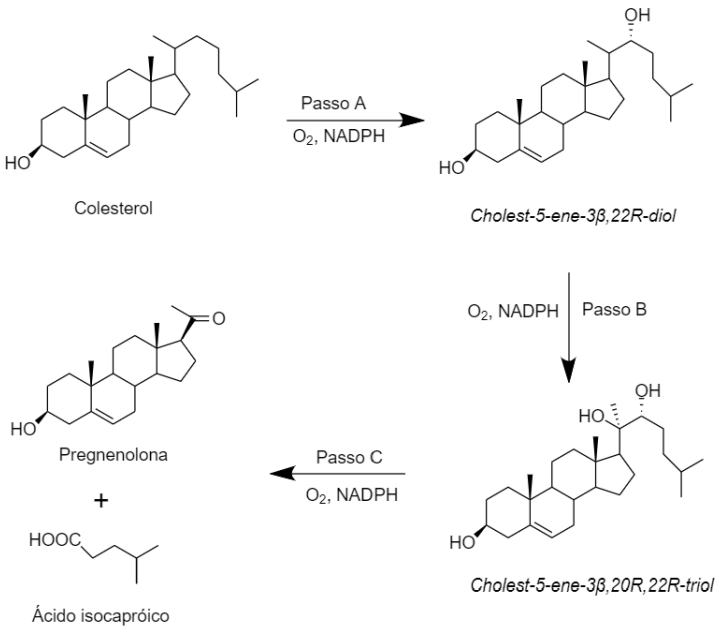


Figura 4: Conversão pormenorizada do colesterol a pregnenolona

Posteriormente, através da CYP7B1, a pregnenolona é convertida diretamente a 7α-hidroxipregnenolona (figura 5). A CYP7B1 é uma enzima microssomal que utiliza NADPH e CYP450 redutase como dador de eletrões e catalisa a 7α-hidroxilação de oxiesterois e esteroides.[5,6]

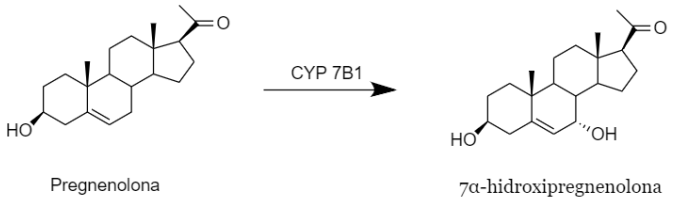


Figura 5: 7α-hidroxilação do composto pregnenolona através da CYP7B1

Segundo a literatura, há outra via metabólica possível para a biossíntese de 7α-hidroxipregnenolona. Primeiramente, o colesterol é convertido a 7α-hidroxicolesterol pela CYP7A1. Posteriormente, o 7α-hidroxicolesterol é convertido a 7α-hidroxipregnenolona através da clivagem oxidativa da cadeia lateral C17 catalisada pela CYP11A1 (figura 6).[7]

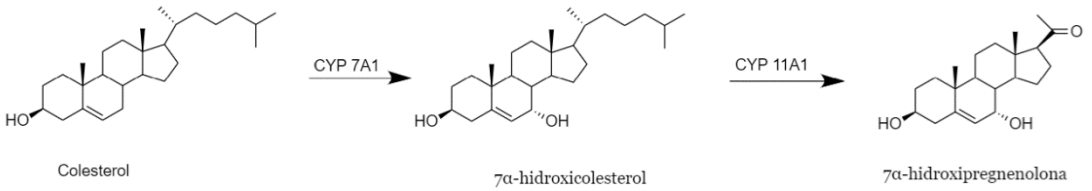


Figura 6: Biossíntese de 7α-hidroxipregnenolona através de 7α-hidroxicolesterol

Por último, a 7α-hidroxipregnenolona é convertida a 7-oxopregnenolona e, posteriormente, esta é convertida a 7β-hidroxipregnenolona através da enzima 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11β-HSD1) (figura 7).[8]

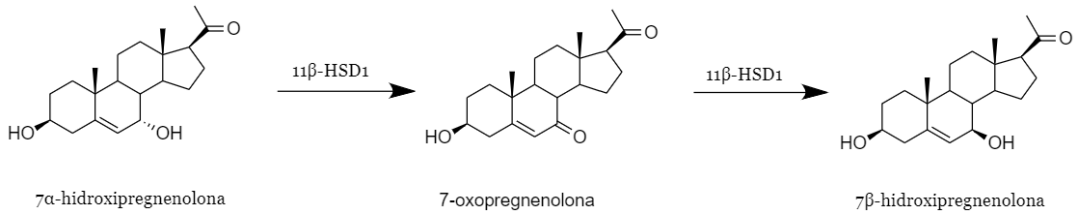


Figura 7: Conversão de 7α-hidroxipregnenolona a 7β-hidroxipregnenolona através de 11β-HSD1

A pregnenolona é produzida no córtex adrenal, nas gónadas e no cérebro a partir do colesterol pela CYP11A1 e foi usada como agente anti-inflamatório na prática clínica na década de 40 do século passado. Além disso, também apresenta atividade neuroesteroide, embora baixa, nos recetores ácido gama-aminobutírico (GABA) e recetores NMDA (do inglês *N-methyl-D-aspartate*). Alguns estudos realizados em animais demonstraram que este composto pode apresentar efeitos a nível da ansiedade, a nível cognitivo, na memória e no alívio da dor crónica. Os alvos moleculares mais frequentemente descritos para a pregnenolona são os recetores *Sigma* 1, os microtúbulos citoplasmáticos e, mais recentemente, os recetores canabinoides tipo 1 (CB1).[9]

O recetor *Sigma* 1 é uma proteína atípica, tendo sido primeiramente identificada como recetor opióide, a seguir, como local de ligação da fenciclidina associado ao recetor NMDA e, finalmente, como recetor transmembranar. Inúmeros ligandos com alta afinidade e seletividade têm sido descritos para este recetor, entre os quais, alguns esteroides. Nesta classe, os mais potentes são a progesterona e o sulfato de pregnenolona, no qual atuam como antagonista e agonista, respetivamente. A pregnenolona tem fraca ação agonista.[10,11] Os ligantes deste recetor têm sido associados a efeitos pleiotrópicos,

desde funções de aprendizagem e memória a funções relacionadas com o *stress*, ansiedade, depressão, psicose e também dependência.[12–14]

A pregnenolona também tem como alvo os microtúbulos citoplasmáticos, mais propriamente os MAP (do inglês *Microtubule-Associated Protein*). Os MAP estão envolvidos na forma neuronal e controlam o equilíbrio entre a rigidez e plasticidade nos processos neuronais.[15,16] A pregnenolona liga-se especificamente e com alta afinidade ao MAP2 (do inglês *Microtubule-Associated Protein type 2*), atuando como agonista. O MAP2 é uma classe de proteínas que se expressa maioritariamente em corpos celulares neuronais e dendrites, no qual modulam a estabilização e a organização dos microtúbulos.[17–19] A ação da pregnenolona nos microtúbulos citoplasmáticos sugere um potencial papel no desenvolvimento cerebral, na elasticidade, envelhecimento e na depressão, uma vez que foi sugerido que a expressão de MAP2 no hipocampo pode estar relacionado com a patogénese e farmacologia da depressão.[20,21]

Mais recentemente, foi descoberto por Monique Vallée *et. al*, a capacidade da pregnenolona em reduzir os efeitos canabinoides centrais mediados pelo recetor CB1.[22] Este recetor é amplamente expresso no cérebro e é o principal alvo do principal componente psicoativo da *Cannabis sativa*, o tetrahidrocanabinol (THC).[23,24] A pregnenolona demonstrou ser capaz de atuar como um modulador negativo alostérico endógeno no recetor CB1, mais especificamente da MAPK (do inglês, *Mitogen-actived protein kinase*), sem modular a ligação dos ligantes comuns a CB1.[22] Sendo assim, a ação da pregnenolona no recetor CB1 sugere que este composto poderá modular os processos relacionados com o CB1, como a cognição, a memória, a ansiedade, o controlo de apetite, o comportamento motor e o comportamento relacionado com a recompensa (sistema de recompensa cerebral).[25–27] Não obstante, a modulação do recetor CB1 pela pregnenolona como ligante alostérico pode apresentar uma nova oportunidade no desenvolvimento de fármacos que diminuam a toxicidade e dependência de canabinoides.[9]

Mais recentemente, tratamentos com a pregnenolona têm demonstrado efeitos benéficos em transtornos relacionados com a depressão (transtorno bipolar) e psicose (esquizofrenia).[9] Um estudo clínico realizado sugere que uma terapia com 500 mg/dia de pregnenolona durante 12 semanas pode melhorar os sintomas depressivos em pacientes com transtorno bipolar.[28] No campo da psicose, foi demonstrado que a clozapina aumenta significativamente os níveis de pregnenolona no soro e hipocampo de roedores.[29] Em ensaios clínicos randomizados, a administração de pregnenolona demonstrou aliviar determinados sintomas de esquizofrenia. Um tratamento com duração de 8 semanas com titulação da dose (100 mg por duas semanas, 300 mg por

duas semanas e 500 mg durante quatro semanas) melhorou a capacidade funcional dos participantes com esquizofrenia, mas não melhorou os sintomas cognitivos.[30]

O 7α-hidroxipregnenolona é um neuroesteroide endógeno que estimula a atividade locomotora, sendo o alvo biológico para esta atividade ainda desconhecido. No entanto, tem sido sugerido que os recetores GABA e NMDA possam ser alvos deste metabolito, uma vez que a pregnenolona estimula estes recetores. Já foi demonstrado também que a 7α-hidroxipregnenolona pode aumentar a resposta imunitária e promover a polimerização de microtúbulos.[31]

Em suma, os estudos apresentados acima, e muitos outros, fornecem novas perceções sobre o papel da pregnenolona a nível fisiológico. Esta pode ser identificada como um potencial candidato terapêutico a distúrbios relacionados com o cérebro. Por exemplo, evidências convergentes de estudos em animais e pesquisas clínicas humanas envolvem a pregnenolona na neuroprotecção, em transtornos relacionados com o *stress*, ansiedade, depressão e psicose, e em processos de dependência. Baixos níveis deste esteroide foram associados a transtornos psiquiátricos e a suplementação à base de pregnenolona poderá resultar na melhoria da sintomatologia. Paralelamente, a terapia com pregnenolona a altas doses, revelou ser bem tolerada e com um perfil de segurança positivo.[9] No entanto, através da pesquisa bibliográfica efetuada no presente trabalho, pouco se sabe acerca da atividade biológica do metabolito 7-oxopregnenolona e dos metabolitos hidroxilados na posição 7, sendo a informação destes também escassa.

1.3 Desidroepiandrosterona e o seu derivado oxidado 7-oxodesidroepiandrosterona

1.3.1 Biossíntese e relevância fisiopatológica e farmacológica

Após a biossíntese de pregnenolona, ocorre no retículo endoplasmático do córtex adrenal, a conversão de pregnenolona a DHEA através de dois passos. Primeiro, dá-se a hidroxilação da pregnenolona a 17α-hidroxipregnenolona através da 17α-hidroxilase. De seguida, a 17α-hidroxipregnenolona é convertida a DHEA pela 17,20-liase (figura 8).[32] A CYP17A1 desempenha um papel fundamental nesta conversão, visto que é única enzima microssomal que consegue catalisar duas atividades biossintéticas distintas: 17α-hidroxilase e 17,20-liase.[33]

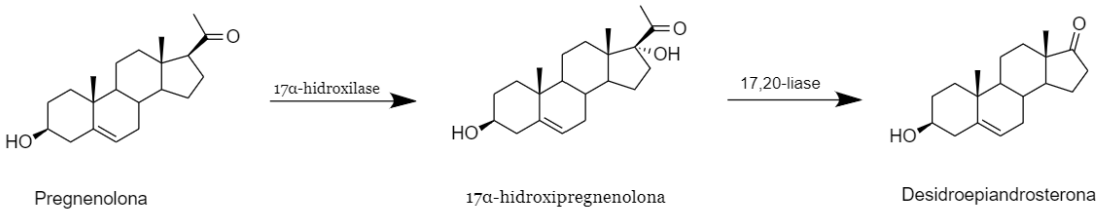


Figura 8: Conversão de pregnenolona a DHEA via CYP17A1

No fígado, a DHEA é convertida a 7α-hidroxiDHEA num processo NADPH-dependente por ação enzimática da CYP7B1 e da CYP3A1. Posteriormente, a 7α-hidroxiDHEA é convertida a 7-oxoDHEA, e esta última a 7β-hidroxiDHEA, por ação da enzima 11β-HSD1. (figura 9).[6,8]

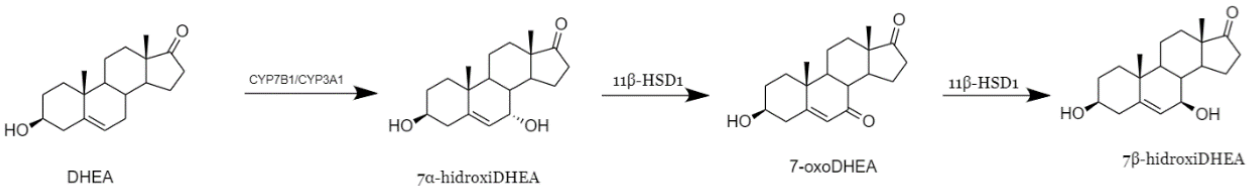


Figura 9: Conversão da DHEA a 7β-hidroxiDHEA

A DHEA é uma hormona esteroide endógena, sintetizada a partir da pregnenolona, segregada na zona reticular do córtex adrenal e a sua secreção está associada com a idade. A produção de DHEA começa sobretudo durante a puberdade, atingindo o pico aos 20 anos e começa a diminuir com o envelhecimento a partir dos 25 anos, diminuindo progressivamente cerca de 2% por ano.[34]

A DHEA e o sulfato de desidroepiandrosterona (DHEA-S) são os esteroides presentes em maior concentração no plasma, sendo a concentração de DHEA-S no plasma humano aproximadamente 300 vezes maior do que a própria DHEA..[35] A DHEA já foi apelidada de "hormona mãe", "fonte de juventude" e até de "antídoto do envelhecimento". Este esteroide não pode ser obtido diretamente através da dieta, mas certos alimentos podem fazer com que o nosso corpo a produza mais.[34]

Esta hormona é utilizada para a energia e vitalidade da maioria das funções corporais que envolvem o sistema endócrino. A DHEA é ainda responsável pela regulação do metabolismo da gordura, pelo controlo de *stress* e pela manutenção das caraterísticas masculinas e femininas.[34] Baixos níveis de DHEA e do seu metabolito DHEA-S podem provocar doenças como hipertensão arterial, diabetes *mellitus*, gota, arteriosclerose e obesidade. O mecanismo de ação proposto para estas desordens é a DHEA atuar como

inibidor de diversas enzimas, tais como a 11β-HSD, a NADH oxidase e a glucose-6-fosfato desidrogenase, sendo esta última, a enzima limitante do ciclo das pentoses. Esta via metabólica não só fornece NADPH às células como também energia extramitocondrial. O NADPH é utilizado para a síntese de ácidos gordos e esteroides, e juntamente com a ribose-5-fosfato, é necessário para a síntese de ácidos nucleicos.[4]

A DHEA modula a função endotelial, reduz a inflamação, melhora a sensibilidade à insulina, o fluxo sanguíneo, a imunidade celular, o metabolismo ósseo e a função sexual. Além de proporcionar neuroprotecção e melhorar a função cognitiva e a memória, a DHEA também influencia a síntese e a secreção de catecolaminas. A DHEA está associada a atividades biológicas como efeitos no crescimento de neurites, na neuroneogénese e sobrevivência neural, e na proteção contra a apoptose. Este esteroide medeia a sua ação através de múltiplas vias de sinalização, no qual estão envolvidos recetores de membrana específicos e através da biotransformação nos seus metabolitos fisiologicamente ativos (por exemplo, 7α-hidroxi- e 7β-hidroxiDHEA). Os mecanismos de ação da DHEA podem ir desde a ativação da síntese de ácido nítrico, da modulação de recetores GABA, NMDA e *Sigma 1*, da expressão diferencial de fatores inflamatórios, entre outros.[4] Um estudo realizado por Kazutaka Aoki *et. al*, concluiu que a DHEA pode inclusivamente ter um efeito quimiopreventivo sobre o cancro do cólon.[35]

Os benefícios da suplementação de DHEA foram relatados, especialmente para mulheres na pós-menopausa ou pacientes com função adrenal insuficiente.[4]

Assim, a DHEA é um composto pelo qual estão descritos inúmeros efeitos benéficos, pelo que não é descabido pesquisar mais acerca dos seus mecanismos de ação e considerar a sua administração no futuro.

Uma significante porção de DHEA circulante é metabolizada nos seus derivados oxigenados em C7, ou seja, 7α-hidroxi-, 7β-hidroxi- e 7-oxoDHEA em vários tecidos, no qual se inclui o fígado e o cérebro. O acumular de evidências científicas destes derivados oxigenados, indicam que estes podem atuar como agentes imunoprotetores locais e serem responsáveis por muitos efeitos imunomoduladores e antiglucocorticoides apresentados pela DHEA. Através da observação de estudos realizados em roedores, acredita-se que a maioria das funções atribuídas à DHEA podem ser fruto dos seus metabolitos oxigenados.[36] Estão descritas na literatura diversas atividades que os metabolitos oxigenados da DHEA podem ter, como propriedades anticancerígenas, efeitos neuroprotetores no cérebro, propriedades anti-inflamatórias e propriedades na termogénese. A nível cancerígeno, os derivados oxigenados podem ter efeitos antiproliferativos em células de carcinoma hepatocelular do fígado humano (HepG2) e

em células do adenocarcinoma colorretal epitelial humano (Caco 2 e HT-29). As possíveis vias associadas para esta ação são a via das pentoses fosfato no qual está envolvida a glucose-6-fosfato desidrogenase ou a via do mevalonato no qual está envolvida a 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), duas vias que estão envolvidas na síntese do colesterol ou através da via de transdução de sinal mediada pela MAPK para a síntese de DNA. Apesar de não terem sido correlacionados os efeitos inibitórios de crescimento tumoral com a inibição da glucose-6-fosfato desidrogenase ou com a inibição da HMG-CoA redutase, não é excluída a possibilidade de os efeitos antiproliferativos de qualquer um destes esteroides serem mediados pela inibição destas duas enzimas.[36]

O metabolito 7-oxoDHEA foi isolado do plasma humano e da urina na década de 50 do século passado, sendo que na década de 90 foi reportado que podia atuar como um ergosteroide, aumentado a atividade de várias enzimas que influenciam o sistema termogénico no fígado de ratos.[37] Tanto os epímeros 7-hidroxi- como o 7-oxo- são mais termogénicos que a própria DHEA, estando descrito que o 7-oxo- pode ser até 4 vezes mais termogénica que a DHEA. As propriedades termogénicas do 7-oxoDHEA podem estar relacionadas com duas ações, estando estas inter-relacionadas: através do aumento de enzimas e proteínas que transportam substrato e eletrões para o exterior e interior das mitocôndrias e através do aumento da saída de protões pela membrana interna mitocondrial.[38]

1.4 11β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1

Nos mamíferos, estão descritas várias isoenzimas de 11β-hidroxiesteroide desidrogenase. A 11β-HSD1 hepática é uma dessas isoenzimas, e catalisa a ativação e a inativação de glucocorticoides, dependendo da presença de $NADP^+$ ou NADPH.[6] Estudo recentes sugerem que, *in vivo*, a hexose-6-fosfato desidrogenase (H6PDH) gera NADPH no lúmen do retículo endoplasmático. Esta ação fornece o cofator NADPH à 11β-HSD1, essencial para que esta funcione como redutase. Sendo assim, em pré-adipócitos onde a expressão de H6PDH é baixa, a 11β-HSD1 atua principalmente como desidrogenase, enquanto nos adipócitos diferenciados, onde a expressão de H6PDH é alta, a 11β-HSD1 atua como redutase.[8] Desde que o rácio de NADPH/$NADP^+$ no fígado e outros tecidos seja aproximadamente 8, a 11β-HSD1 catalisa a conversão do oxoglucocorticoide inativo para o hidroxilo biologicamente ativo.[6] Num estudo realizado por Lyubomir G. Nashev *et. al*, foi demonstrada a conversão eficiente destes esteroides 7-oxo- e 7-hidroxilados em células pela enzima 11β-HSD1 e que esta enzima atua de forma reversível (figura 10). Na

presença de H6PDH, a 11β-HSD1 predominantemente converte os derivados oxidados, 7-oxopregnenolona e 7-oxoDHEA nos seus metabolitos 7β-hidroxilados, indicando um possível papel destas enzimas na obtenção local de 7β-hidroxiesteroides. Não obstante, foi observado que, quando o H6PDH fornece NADPH suficiente, a 11β-HSD1 tem preferência pela redução de 7-oxoDHEA a 7β-hidroxiDHEA. Desta forma, *in vivo*, dependendo do nível de atividade de H6PDH, a 11β-HSD1 pode regular o equilíbrio entre 7-oxo-, 7α-hidroxi- e 7β-hidroxiDHEA no cérebro e outros órgãos.[8] No rim, a enzima 11β-HSD é do tipo 2 e é incapaz de atuar como redutase, mesmo na presença de $NADP^+$ ou NADPH. Sendo assim, a 11β-HSD2 atua apenas como desidrogenase sendo este passo irreversível, não ocorrendo interconversão como na 11β-HSD1 (figura 11).[6]

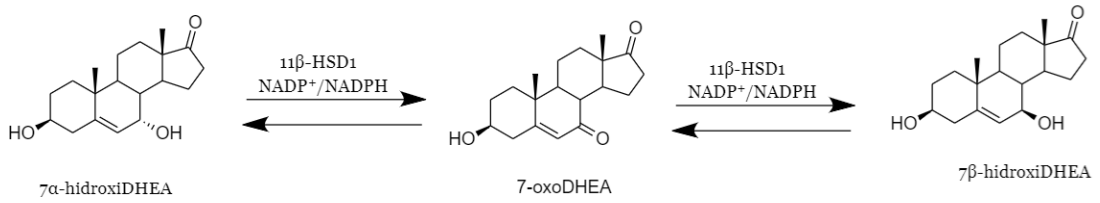


Figura 10: Conversão de 7α-hidroxiDHEA em 7β-hidroxiDHEA no fígado, através de 11β-HSD1 e cofator NADP+/NADPH, um passo reversível

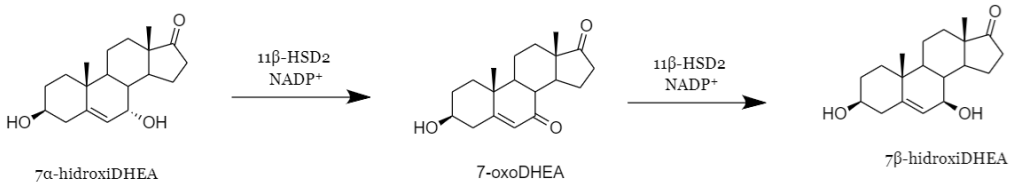


Figura 11: Conversão de 7α-hidroxiDHEA em 7β-hidroxiDHEA no rim, através de 11β-HSD2, um passo irreversível

Tem sido reportado que a 11β-HSD1 é responsável por catalisar a interconversão de vários esteróis e esteroides 7-oxigenados.[36] A inibição desta enzima pode ser um possível alvo para o tratamento de diversas desordens no ser humano que podem beneficiar do bloqueio da ação dos glucocorticoides, como a obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 e síndrome metabólico.[39]

Em suma, a atividade de 11β-HSD1 pode ter um papel importante na regulação das ações protetoras dos 7-oxo- e 7-hidroxi- de DHEA e pregnenolona, dependendo da coexpressão com H6PDH.

2 Objetivos

Os esteroides pregnenolona e DHEA apresentam diversas atividades biológicas e o mecanismo de ação de algumas destas atividades ainda hoje é desconhecido. Face à escassez de informação acerca da atividade biológica apresentada para os 7-hidroxi e 7-oxoesteroides, é importante continuar a estudar a ação destes metabolitos e explorar a relevância que a transformação da pregnenolona e de DHEA nos seus derivados 7-oxo e 7-hidroxi apresentam. Sendo assim, o presente trabalho de investigação teve como objetivo, a realização de uma revisão sistemática sobre as metodologias analíticas já existentes para os metabolitos 7-oxopregnenolona e 7-oxoDHEA e para os compostos mãe, com a finalidade de se dar início ao desenvolvimento de um novo método analítico em HPLC (do inglês *High Performance Liquid Chromatography*) para a identificação e a avaliação da possível transformação destes esteroides oxidados em amostras biológicas. Como os 7-oxo apresentam mais facilidade na sua preparação a nível laboratorial, decidiu-se optar por estes em vez dos 7-hidroxi, realizando-se uma síntese de oxidação alílica habitualmente usada pelo grupo de investigação.

3 Materiais e Métodos

3.1 Revisão Sistemática

Foi realizada uma revisão da literatura entre Janeiro de 1945 a Fevereiro de 2022, tendo sido efetuada a pesquisa de artigos na base de dados da PubMed usando uma combinação das seguintes palavras: “7-ketopregnenolone”, “7-oxopregnenolone”, “validation method”, “7-oxo-DHEA”, “7-keto-DHEA”, “pregnenolone”, “analytical method”, “HPLC” e “dehydroepiandrosterone”. A estratégia de pesquisa encontra-se descrita no anexo 1.1.

De forma a reunir a melhor informação possível para este trabalho, foram estabelecidos critérios de inclusão e critérios de exclusão. Foram definidos como critérios de inclusão, métodos analíticos de cromatografia líquida, estudos em amostras biológicas e métodos desenvolvidos para os compostos do nosso trabalho. Como critérios de exclusão, estudos que não fossem realizados em amostras biológicas e todo o tipo de cromatografia que não fosse cromatografia líquida. Este último critério prendeu-se pelo facto de o sistema cromatográfico a utilizar ser HPLC, pelo que sistemas cromatográficos como a cromatografia gasosa iriam ter metodologias diferentes da cromatografia líquida.

3.2 Síntese Química

3.2.1 Materiais, Reagentes e Equipamentos

Alguns dos reagentes, solventes e catalisadores utilizados foram obtidos comercialmente e usados tal como recebidos, não tendo sido necessário qualquer passo de purificação adicional. O acetato de pregnenolona (99%), a pregnenolona (99%), o NHPI (do inglês *N-hydroxyphthalimide*) (97%) e o clorito de sódio ($NaClO_2$, 80%) foram obtidos através da *Sigma Aldrich*. No entanto, a DHEA (99%) foi adquirida à *TCI Chemicals* e os solventes orgânicos como acetato de etilo foram adquiridos à *Fisher Scientific*, enquanto o metanol (CH_3OH) e o ácido sulfúrico (H_2SO_4) à VWR *Chemicals*. O sulfato de sódio (Na_2SO_4) anidro foi obtido à José Manuel Gomes dos Santos. O bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$), utilizado para a preparação de uma solução aquosa saturada, foi adquirido à *Fisher Chemical*, e a água destilada obtida no laboratório, foi purificada num equipamento *Milli-Q® Advantage A10* da *Merck Millipore*.

As reações foram realizadas em balões de fundo redondo, em banho de parafina sobre placas de aquecimento. A evaporação dos solventes foi efetuada num evaporador rotativo r-125 da *Büchi*. A monitorização das reações foi realizada por cromatografia em camada fina (TLC- *Thin Layer Chromatography*), na qual se utilizaram placas comercias de alumínio revestidas de sílica-gel da *Macherey-Nagel GmbH & Co*. Os eluentes são indicados na proporção v/v de solventes utilizados. As placas foram observadas sob luz UV com comprimento de onda de 254 nm num equipamento da *Vilber Lourmat* (CN-15.LC), sendo posteriormente reveladas usando uma solução reveladora constituída por etanol (99,9 %) e H_2SO_4 (97 %) na proporção de 95:5 (v/v), respetivamente, seguida de aquecimento a 120ºC. A secagem dos compostos obtidos foi realizada em atmosfera de vácuo numa estufa *Raypa Drying Oven Digit*, a uma pressão de -0,6 mbar e à temperatura de 50ºC.

A caraterização dos compostos obtidos foi efetuada por Ressonância Magnética Nuclear de Protão (^{1}H RMN), num espetrómetro *Bruker Avance* a 400 MHz. Para isso, foram dissolvidas cerca de 5 mg de cada amostra em 500 microlitros (µl) de clorofórmio deuterado ($CDCl_3$). Os espetros de RMN foram analisados com o auxílio do programa informático *MestreNova* 12.0, um software da *Mestrelab Research* S.L.

3.2.2 Síntese Química

3.2.2.1 Tentativa de preparação de 7-oxopregnenolona a partir de acetato de pregnenolona

3.2.2.1.1 Reação 1.1: Oxidação alílica do acetato de pregnenolona

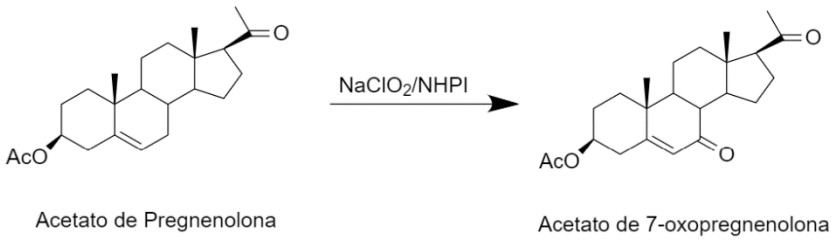


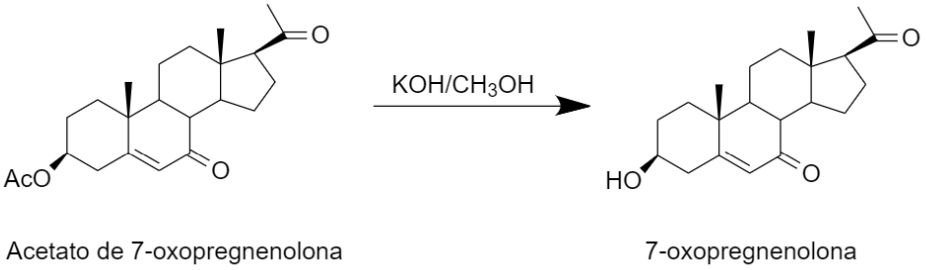
Figura 12: Oxidação alílica do acetato de pregnenolona

Num balão de fundo redondo de 50 ml, dissolveu-se acetato de pregnenolona (0,5 mmole; 0,1811g) em acetonitrilo (ACN)/H_2O (3:1) (8 ml). Após a mistura reacional se encontrar estabilizada a uma temperatura de 50ºC, adicionou-se lentamente $NaClO_2$ (0,75 mmoles; 0,0848g) e NHPI (0,05 mmoles; 0,0084g), deixando-se a reação a decorrer, sob agitação magnética, a 50ºC.

A reação foi monitorizada por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 40-60ºC 1:2), verificando-se que esta estava completa ao fim de vinte horas, tendo sido o substrato praticamente todo consumido, observando-se uma mancha alaranjada correspondente ao produto com absorção no UV (254 nm) e com Rf=0,71.

Após parar a reação, a mistura reacional foi colocada, sob agitação, em contato com uma solução aquosa de sulfito de sódio a 10% (40 ml), durante 3 horas, à temperatura ambiente. Posteriormente, realizou-se uma extração líquido-líquido com acetato de etilo (3 x 50ml), procedendo-se seguidamente à lavagem, sucessiva, da fase orgânica com solução saturada de $NaHCO_3$ (25 ml) e água destilada (25 ml). A fase orgânica recuperada foi seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada a vácuo e evaporada até à secura no rotavapor. Após secagem na estufa de vácuo, obteve-se um sólido branco, usado diretamente na reação seguinte.

3.2.2.1.2 Reação 1.2: Hidrólise alcalina do acetato de 7-oxopregnenolona



Acetato de 7-oxopregnenolona — 7-oxopregnenolona

Figura 13: Hidrólise alcalina do acetato de 7-oxopregnenolona

Num balão de fundo redondo de 50 ml sob agitação magnética, dissolveu-se o crude resultante da reação 1.1 (0,420 mmoles; 0,1565g) em CH_3OH (3,6 ml) à temperatura ambiente. Seguidamente, adicionou-se 1,2 ml de uma solução de hidróxido de potássio (KOH) 10% em CH_3OH, previamente preparada, deixando-se a mistura reagir sob agitação magnética e à temperatura ambiente.

O controlo da reação foi efetuado por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 40-60ºC 1:1), e verificou-se que a reação estava concluída ao fim de quatro horas, com a presença de várias manchas com absorção no UV (254 nm) e com Rf=0,33.

Após parar a reação, a mistura reacional foi concentrada no rotavapor. De seguida, num erlenmeyer, adicionou-se acetato de etilo (75 ml) e H_2O (10 ml) ao produto e a mistura ficou sob agitação magnética durante pelo menos duas horas. Posteriormente, extraiu-se a fase aquosa com acetato de etilo (2 x 100 ml) e lavou-se a fase orgânica com H_2O (20 ml), sendo depois seca com Na_2SO_4 anidro, filtrada e evaporada até à secura. O produto final foi analisado por ^1H RMN e os dados espetrais evidenciaram ter sido formado uma mistura de produtos.

3.2.2.2 Oxidação alílica direta da pregnenolona

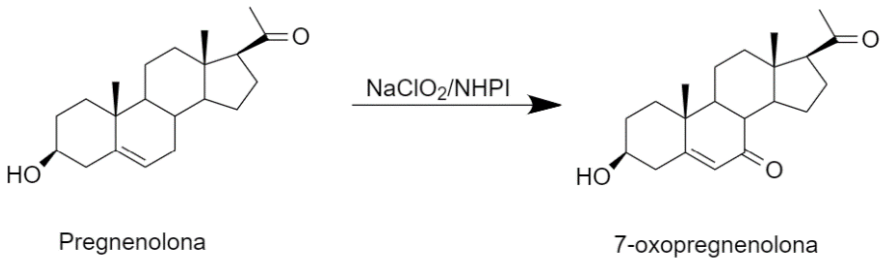


Figura 14: Oxidação alílica de pregnenolona

A reação foi realizada em condições idênticas às da reação descrita no ponto 3.2.2.1.1, diferindo no substrato inicial, tendo sido utilizado a pregnenolona (0,15984; 0,5 mmoles) invés do acetato de pregnenolona. O progresso da reação foi monitorizado por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 40-60ºC 1:2), verificando-se após 40 horas, a presença de uma mancha alaranjada com Rf=0,25, correspondente ao produto e que o substrato tinha sido praticamente todo consumido. Quanto ao isolamento, este foi realizado da mesma forma que na reação 1.1.

Seguidamente, o produto obtido foi colocado a secar na estufa de vácuo durante vários dias, sendo posteriormente procedido à recristalização com CH_3OH, formando-se pequenos cristais com rendimento, aproximadamente, de 51% (0,0847g). Os cristais foram analisados por ^1H RMN, e os dados espetrais confirmaram a obtenção de 7-oxopregnenolona, estando de acordo com o descrito na literatura.

^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): d 5,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,59 (s, 3H). [40]

3.2.2.3 Oxidação alílica direta de DHEA

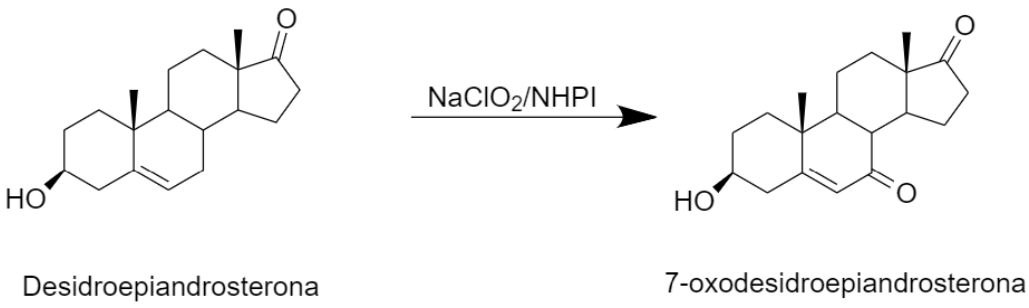


Figura 15: Oxidação alílica da desidroepiandrosterona (DHEA)

Mais uma vez, a reação realizou-se em condições análogas às da reação 1.1, mas com diferente substrato inicial, sendo este a DHEA (0,1457g; 0,5 mmoles). A reação foi monitorizada por TLC (eluente: acetato de etilo: éter de petróleo 40-60ºC 1:2), e após 22 horas, verificou-se a presença de uma mancha alaranjada com Rf=0,19, correspondente ao produto final, sem a presença de qualquer mancha relativamente ao substrato, confirmando que a reação estava completa. O isolamento do produto foi efetuado como descrito na reação 1.1, obtendo-se um sólido branco.

A seguir, foi realizado a recristalização do produto obtido com CH_3OH, obtendo-se cristais brancos bem definidos, após vários dias no frigorífico, com um rendimento de 71% (0,1074g). Posteriormente, procedeu-se à análise dos cristais por ^1H RMN, confirmando-se a obtenção de 7-oxoDHEA, estando de acordo com o descrito na literatura para este composto.

^1H NMR: ($CDCl_3$, 400 MHz): d 5,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 3,63 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 1,16 (s, 3H), 0,83 (s, 3H). [40]

3.3 Ensaios Analíticos

3.3.1 Materiais, Reagentes e Equipamento

O ACN e o CH3OH usados para a preparação da fase móvel foram obtidos da *Chem-Lab*. De forma a reduzir a quantidade de contaminantes e interferências em todas as preparações, utilizou-se água ultrapura, obtida através do equipamento *Milli-Q® Advantage A10* da *Merck Millipore*. As micropipetas automáticas utilizadas para a preparação de soluções foram da Gilson, tendo sindo usados micropipetas com capacidades de 10, 100 e 1000 µl.

3.3.2 Sistema cromatográfico e deteção

O sistema utilizado para identificação dos compostos em estudo foi um sistema de HPLC com bomba quaternária acoplado a um DAD (do inglês, *diode-array detector*), modelo da *Agilent Tecnlogies* (Soquímica, Lisboa, Portugal). Para separar os compostos, adotou-se o uso de uma coluna de fase reversa *Zorbax* 300 SB-C_{18} (5 um, 4,6 x 250 mm i.d) também da *Agilent Tecnlogies* (Soquímica, Lisboa, Portugal), à temperatura de 40ºC.

3.3.2.1 Condições cromatográficas

A fase móvel utilizada para a separação da DHEA, 7-oxoDHEA e 7-oxopregnenolona foi ACN: H_2O na proporção 40:60 (v/v), tendo a eluição ocorrido em modo isocrático. Devido à maior apolaridade do composto pregnenolona, a fase móvel utilizada foi também ACN: H_2O, mas na proporção 60:40 (v/v). A eluição ocorreu igualmente em modo isocrático. Em ambos os métodos, a temperatura da coluna foi de 40ºC e o volume de injeção foi de 20 µl. O fluxo da fase móvel, manteve-se constante a 1 mL/min. Por último, destacar os comprimentos de onda, no qual os compostos foram detetados. Os compostos mãe, ou seja, tanto a DHEA como a pregnenolona, absorveram melhor aos 210 nm, enquanto os seus derivados, 7-oxoDHEA e 7-oxopregnenolona, respetivamente, absorvem melhor aos 240 nm.

3.3.3 Soluções

As soluções padrões na concentração de 1 mg/mL de cada um dos compostos em estudo foram preparadas individualmente após terem sido pesadas e dissolvidas em CH_3OH. A partir destas soluções, foram preparadas soluções intermédias de todos os compostos a 100 µg/mL por diluição com CH_3OH. A solução final com concentração de 10 µg/mL foi preparada através da diluição da solução intermédia com CH_3OH/ H_2O (50:50, v/v).

4 Resultados e Discussão

4.1 Revisão sistemática

A base de dados usada foi a *PubMed*, sendo os artigos selecionados pelo título e pelo *abstract* conforme os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos na secção 3.1. Numa fase inicial, a pesquisa foi efetuada individualmente para cada composto, e no final foram obtidos no total 98 artigos, dentro dos quais 6 eram duplicados, resultando em 92 artigos. Após observação dos títulos e *abstracts*, foram excluídos 52 artigos, no qual restaram 40 citações que preencheram os requisitos dos nossos critérios. Dentro destes 40 artigos, não foi possível aceder a 2 e 1 artigo não tinha informação suficiente, pelo que no total foram selecionados 37 artigos no nosso estudo, como demonstra a figura 16.

Através da revisão sistemática, pretendia-se ver que métodos analíticos existem e quais se poderiam aplicar no centro de investigação, um método que fosse simples, rápido e eficaz, sem necessidade de equipamento elaborado.

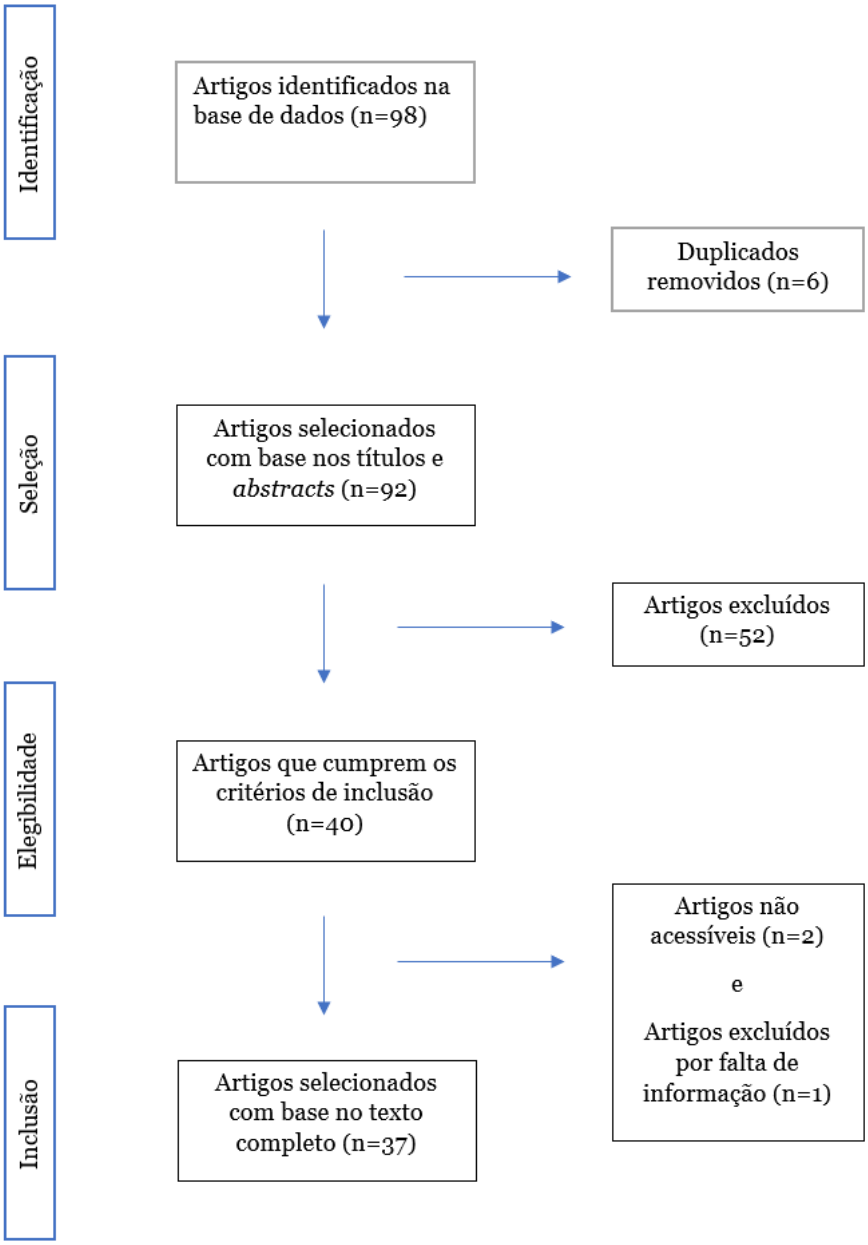


Figura 16: Fluxograma do processo de seleção dos artigos

Uma fez efetuada a seleção dos artigos, estes foram revistos um a um e realizou-se uma compilação com as informações mais relevantes para este trabalho, sendo resumida na seguinte tabela 1.

Tabela 1: Resumo das condições cromatográficas de cada método analítico e respetivo artigo

Autor, Ano	Composto (s)	Método Analítico	Amostra	Coluna	TºC da coluna	Fase Móvel		Padrão Interno
						Gradiente	Solventes	
L. Sosvorova, 2015 [37]	7-oxoDHEA	LC-MS/MS	Plasma e LCR	C18	40ºC e 50ºC	Sim	H_2O e CH_3OH	d_3-DHEA
Yuyong Ke, 2016 [41]	7-oxoDHEA	LC-MS/MS	Soro	C18	30ºC	Sim	HCO_2H e CH_3OH	7-oxoDHEA-d5
Sandra Visser, 2000 [42]	Pregn	HPLC	Plasma de rato	C18	----	Não	Tampão acetato e ACN	Pregn com diclorometano
B. Alvarez Sanchez, 2008 [43]	Pregn	LC-MS/MS	Urina	C18	12ºC	Sim	Amónio, H_2O e ACN	Dietilestilbestrol
P.Regal, 2009 [44]	DHEA / Pregn	LC-MS/MS	Soro de bovino	RP-100A	----	Sim	HCO_2H e CH_3OH	d_2-DHEA / d_4-pregn
Flaminia Fanelli, 2010 [45]	DHEA	LC-MS/MS	Soro	C8	----	Sim	CH_3OH	d_2-DHEA
Mehdi Ben Khelil, 2011 [46]	DHEA	UPLC-MS/MS	Unhas	C18	30ºC	Sim	ACN e HCO_2H	d_3-cortisol
Pekka Keski-Rahkonen, 2011 [47]	DHEA / Pregn	LC-MS/MS	Soro	C18	48ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d_6-DHEA / d_4-pregn
Therese Koal, 2011[48]	DHEA	HPLC-MS/MS	Soro	RP-18	45ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e ACN	d4-E1
Wei Gao, 2012 [49]	DHEA	LC-MS/MS	Cabelo	*Shim-pack XR-ODS LC*	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e acetato de amónio	d_4-DHEA
Lee Koren, 2012 [50]	DHEA	LC-MS/MS	Sangue de aves e mamíferos	C18	------	Sim	H_2O e CH_3OH	d_2-DHEA
Cecilia Rustichelli, 2013 [51]	DHEA	LC-MS/MS	Cérebro de rato	C18	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d_2-DHEA

Tabela 1: Resumo das condições cromatográficas de cada método analítico e respetivo artigo (continuação)

Autor, Ano	Composto (s)		Método Analítico	Amostra	Coluna	TºC da coluna	Fase Móvel		Padrão Interno	
							Gradiente	Solventes		
Jonas Abdel-Khalik, 2013 [52]	Pregn		LC-MS/MS	Células H295R	C18	30ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e acetato de amónio	-----	
María Salomé Gachet, 2014 [53]	DHEA		LC-MS/MS	Plasma	C18	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH, HCO_2H e acetato de amónio	d_4-testosterona	
Ning Guo, 2015 [54]	DHEA	Pregn	LC-MS/MS	Fluído Folicular de SOP	*Shim-pack ODS*	40º	Sim	H_2O, ACN e HCO_2H	*d_5-Girard Reagent*	
Ugo Bussy, 2015 [55]	DHEA	Pregn	UHPLC-MS/MS	Cérebro e plasma de lampreia	C18	30ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d_7-androstenediona	d_9-progesterona
Alexander J. Frey, 2016 [56]	DHEA		LC-HRMS	Soro	*Biphenyl column*	60ºC	Sim	H_2O, ACN e ácido acético	d_5-DHEA	
Marco Mezzullo, 2017 [57]	DHEA		LC-MS/MS	Saliva	RP-C18	-------	Sim	ACN e HCO_2H	d_6-DHEA	
Michele Genangeli, 2016 [58]	DHEA	Pregn	UHPLC-MS/MS	Soro de cavalo	C18	10ºC	Sim	H_2O, ACN e HCO_2H	d_3-testosterona	d_4-cortisol
Su Hyeon Lee, 2016 [59]	DHEA	Pregn	LC-MS/MS	Soro	C18	-------	Sim	H_2O, ACN e HCO_2H	d_6-DHEA	d_4-pregn
Youqiong Wang, 2016 [60]	DHEA	Pregn	HPLC-MS/MS	Plasma e cérebro de rato	C18	40ºC	Sim	H_2O e CH_3OH	3,6-dihidroxicolestan-24-ona	
Wenjuan Xu, 2016 [61]	DHEA		LC-MS/MS	Soro	C18	40ºC	Sim	H_2O e CH_3OH	d_6-DHEA	
Johanna M. Lindner, 2017 [62]	DHEA		LC-MS/MS	Soro	*Biphenyl column*	50ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e NH_4F	d_6-DHEA	
Stefan Poschner, 2017 [63]	DHEA		LC-HRMS	Linha celular MCF-7 (cancro da mama)	C18	43ºC	Sim	ACN e acetato de amónio	d_6-DHEA	
Beatrice Campi, 2018 [64]	DHEA		LC-MS/MS	Soro	C8	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e acetato de amónio	d_5-DHEA	

Tabela 1: Resumo das condições cromatográficas de cada método analítico e respetivo artigo (continuação)

Autor, Ano	Composto (s)		Método Analítico	Amostra	Coluna	TºC da coluna	Fase Móvel		Padrão Interno	
							Gradiente	Solventes		
Clarissa Daniela Voegel, 2018 [65]	DHEA		LC-MS/MS	Unhas	C18	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e NH_4F	d_5-DHEA	
Marjaana Viljanto, 2018 [66]	DHEA		LC-MS/MS	Urina de cavalo	C18	60ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d_3-testosterona	
Gellért Karvaly, 2018 [67]	DHEA	Pregn	LC-MS/MS	Soro	C18 + Biphenyl column	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d_3-DHT	C_3-AD
Merja R. Häkkinen, 2018 [68]	DHEA	Pregn	LC-MS/MS	Soro, plasma e tecido da próstata	C18	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e NH_4F	DHEA-$^{13}C_3$	d_2-pregn
Dmitrii Olisov, 2019 [69]	DHEA		HPLC-MS/MS	Soro	C8	------	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d5-DHEA	
Hatem Elmongy, 2019 [70]	DHEA		UHPLC-HRMS	Soro	C18	50ºC	Sim	CH_3OH e acetato de amónio	d_3-testosterona	
Qi Liu, 2019 [71]	DHEA		HPLC-MS	Soro	C18	40ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d_6-DHEA	
Yanqiu Zhou, 2019 [72]	DHEA	Pregn	UHPLC-HRMS	Urina	C18	40ºC	Sim	H_2O, ACN e HCO_2H	d_4-cortisol	d_9-progesterona
Chaelin Lee, 2020 [73]	DHEA	Pregn	LC-MS/MS	Soro	C18	-----	Sim	ACN e HCO_2H	d_6-DHEA	d_4-pregn
Deema O. Qasrawi, 2021 [74]	DHEA	Pregn	LC-MS/MS	Mancha de sangue seco	C18	-----	Sim	CH_3OH, HCO_2H e formiato de amónio	d_5-DHEA	----
G.Mayne 2021 [75]	Pregn		LC-MS/MS	Soro	C18	50ºC	Sim	H_2O, CH_3OH e HCO_2H	d_4-pregn	
Dongke Liu, 2021 [76]	DHEA		HPLC-MS/MS	Soro	C18	40ºC	Sim	CH_3OH, ACN, HCO_2H e formiato de amónio	d_5-DHEA	

TºC=Temperatura; 7-oxoDHEA= 7-oxodesidroepiandrosterona; Pregn=Pregnenolona; DHEA= Desidroepiandrosterona; H_2O=água; CH_3OH=metanol; HCO_2H=ácido fórmico; ACN=acetonitrilo; LC-MS/MS=Cromatografia líquida de espetrofotometria de massa; UHPLC-HRMS= cromatografia líquida de ultra-desempenho acoplado a espetrofotometria de alta resolução; UPLC-MS/MS= cromatografia líquida de ultra-desempenho acoplada a espetrofotometria de massa; HPLC=Cromatografia de alta eficiência; SOP= síndrome ovário poliquístico; C_3-AD= $^{13}C_3$-Androstenediona; DHT= 5α-dihidrotestosterona;

4.1.1 7-oxoDHEA e 7-oxopregnenolona

A análise quantitativa e qualitativa do esteroide 7-oxoDHEA está descrita na literatura em amostras biológicas, sendo utilizados, maioritariamente sistemas cromatográficos como o HPLC e a cromatografia líquida acoplada à espetrofotometria de massa (LC-MS/MS). As amostras biológicas mais utilizadas são o plasma, o soro, e por último, o líquido cefalorraquidiano (LCR).

Lucie Sosvorova *et.al*, determinou a DHEA e os seus metabolitos 7-oxo- e 7-hidroxi- (α e β) com um método de LC-MS/MS em plasma humano e LCR. As amostras e os analitos foram submetidos a um processo de derivatização com 2-hidrazinopiridina. Foi usada uma fase móvel em gradiente constituída por dois solventes, H_2O (solvente A) e CH_3OH (solvente B). O LCR exigiu uma temperatura de coluna ligeiramente maior, 50ºC, enquanto para o plasma foi utilizado uma temperatura de 40ºC. O padrão interno usado neste desenvolvimento de método foi DHEA na sua forma deuterada. A derivatização foi essencial para melhorar a sensibilidade do método cromatográfico e aumentar a resposta de deteção, tendo sido possível medir os analitos na ordem dos pg/mL. Esta permite uma determinação rápida, mais sensível e mais precisa dos 7-hidroxi- e 7-oxoDHEA quando comparado com os métodos analíticos imunológicos. Este método analítico, apresentou um limite de deteção (*limit of detection*, LOD) e limite de quantificação (*limit of quantification*, LOQ) no plasma de 2-50 pg/mL e 5-140 pg/mL, respetivamente, e no LCR foram obtidos um LOD na ordem dos 2-28 pg/mL e um LOQ de 6-94 pg/mL.[37]

Yuyong Ke *et.al*, também desenvolveram um método analítico para os metabolitos 7-hidroxi- (α e β) e 7-oxoDHEA usando o sistema LC-MS/MS, mas em soro humano. Devido às baixas concentrações que estes metabolitos apresentam na circulação, mais uma vez, a derivatização foi necessária. Na literatura, o reagente mais comumente usado é a 2-hidrazinopiridina, mas Yuyong Ke *et.al* utilizaram um novo reagente, o 1-amino-4-metilpiperazina (MP). Os compostos derivatizados pela MP revelaram ter alta estabilidade em solventes com alto teor de H_2O. A fase móvel utilizada foi em gradiente, constituída por ácido fórmico (HCO_2H) a 2% (solvente A) e CH_3OH a 100% (solvente B) a uma temperatura de 30ºC. O LOQ obtido foi de 10 pg/mL para os três metabolitos. O padrão interno usado neste estudo foram os compostos na sua forma deuterada.[41]

Como podemos observar pela Tabela 1 para o composto 7-oxoDHEA, a coluna escolhida para o método analítico é uma coluna C18, sendo que como padrão interno, o mais

frequente é o composto na forma deuterada. O uso de gradiente na fase móvel, é uma prática recorrente nos artigos mencionados, como o uso do solvente CH_3OH.

De acordo com a nossa pesquisa, a análise quantitativa e qualitativa de compostos com a estrutura esteroide 7-oxopregnenolona em cromatografia líquida não se encontra descrita na literatura.

4.1.2 DHEA e Pregnenolona

Face à escassez na literatura apresentada pelos metabolitos oxidados, para os compostos pregnenolona e DHEA, a análise quantitativa e qualitativa descrita na literatura é vasta.

Tendo sido a cromatografia líquida um dos critérios de inclusão para a seleção dos artigos, é normal em termos de métodos analíticos, maioritariamente terem sido LC-MS/MS. Apenas em seis estudos dos 35 artigos para os compostos mãe, a metodologia usada foi o HPLC. Em termos de coluna utilizada, pouco variou. Pode-se observar que há elevada preferência por uma coluna C18. Este tipo de coluna apresenta melhor resolução comparado com uma coluna C8, por exemplo, porém a eluição pode ser demasiado prolongada.[69] Continuando neste tópico, a temperatura da coluna, foi maioritariamente entre os 40 a 50ºC, sendo predominantemente 40ºC. Em relação ao padrão interno, a enorme preferência continua a ser utilizar o composto na forma deuterada. As amostras biológicas utilizadas foram diversas, sendo a maioria das amostras "*in vivo*". Dentro deste grupo, as amostras mais usadas foram o soro. *In vitro*, foram usadas linhas celulares de cancro da mama, as células MCF-7, e linhas celulares do carcinoma adrenocortical humano, as células H295R.

Podemos constatar que todos os estudos selecionados optaram sempre por usar uma fase móvel em modo gradiente, com a exceção de um. Este facto talvez se deva por os métodos desenvolvidos nestes artigos terem de realizar a separação de vários compostos. Na fase móvel foram utilizados vários solventes, nos quais destaco a H_2O, o CH_3OH, o ACN e o HCO_2H. Através da visualização da tabela 1, podemos observar que em 32 estudos, a fase móvel era constituída pelo menos por dois destes quatro solventes, sendo que treze estudos dos 35 selecionados, optaram por uma fase móvel constituída apenas por três destes quatro solventes. Destaco que em 12 estudos dos treze acima mencionados, a fase móvel tinha sempre na sua constituição H_2O e HCO_2H, diferindo o terceiro solvente entre o ACN e o CH_3OH.

Apesar de a maioria dos estudos apresentarem métodos de LC-MS/MS e uma vez que existem métodos na literatura com HPLC-DAD, embora em amostras não biológicas para estes compostos, decidiu-se tentar desenvolver um método analítico com HPLC-DAD, tendo em conta a metodologia mais acessível e de não se dispor de LC-MS/MS no centro de investigação.[77]

4.2 Síntese Química

De forma a dispor dos 7-oxoesteroides para o desenvolvimento do método analítico, foi necessário realizar a síntese do 7-oxopregnenolona e do 7-oxoDHEA. Para o derivado oxidado da pregnenolona foram efetuadas duas vias diferentes, enquanto para a 7-oxoDHEA foi realizada apenas uma síntese. Há muitos procedimentos descritos na literatura para esta reação de oxidação alílica e aplicou-se uma metodologia habitualmente usada pelo grupo de investigação.[78]

Na primeira síntese, descrita na secção 3.2.2.1 efetuou-se a oxidação alílica na posição 7 do acetato de pregnenolona (reação 1.1) e, posteriormente, desprotegeu-se C3 através de uma hidrólise em meio alcalino (reação 1.2).[78]

Sendo assim, na primeira fase da reação de oxidação alílica indireta, o acetato de pregnenolona foi oxidado usando o $NaClO_2$ como agente oxidante e o NHPI como catalisador. Num passe inicial, o substrato teve de ser dissolvido em ACN/H_2O, sendo adicionado primeiro o ACN e só depois a H_2O, de forma a evitar-se uma possível formação de precipitado. Quando se adicionou o catalisador à reação, esta mudou imediatamente de cor, ficando alaranjada. Quando se deu a reação por terminada, foi adicionado sulfito de sódio a 10%, um agente redutor à solução, com o intuito de neutralizar o $NaClO_2$ e parar a reação.[78]

Uma vez obtido o acetato de 7-oxopregnenolona, procedido ao seu *work-up* e secado na estufa, procedeu-se para a segunda parte da reação (reação 1.2). Esta consistiu na remoção do grupo protetor na posição C3 através de uma solução de KOH 10% em CH_3OH. Quando se adicionou esta solução, o meio passou, mais uma vez, para uma cor alaranjada. Devido à tonalidade alaranjada que o produto apresentava mesmo após o *work-up*, decidiu-se fazer uma recristalização deste em CH_3OH.[78] Uma vez realizada esta oxidação alílica do acetato de pregnenolona, observou-se pelo espetro de ^1H RMN uma mistura de produtos, logo não se conseguiu obter o 7-oxopregnenolona com esta reação. Sendo assim, decidiu-se realizar a mesma síntese, com as mesmas condições reacionais que a reação 1.1, mas diferindo o substrato. Invés de se usar a pregnenolona protegido

no C3 com um grupo acetato, utilizou-se como substrato a própria pregnenolona, tentando-se assim obter o produto de forma direta.

O procedimento para a oxidação alílica direta da pregnenolona foi o mesmo para o qual se usou na reação 1.1, com as mesmas quantidades de reagentes, diferindo apenas a quantidade de substrato a pesar, pois a pregnenolona apresenta massa molecular menor que o acetato de pregnenolona, logo a massa teórica a pesar foi inferior. Após efetuada a reação e o respetivo *work-up*, o produto foi recristalizado em CH_3OH. Apesar de se realizar a recristalização, o composto continuou a apresentar uma cor acastanhada e dificuldade em formar cristais bem definidos. Através desta reação, conseguimos obter o composto 7-oxopregnenolona, confirmado pela análise dos dados espetrais de ^1H RMN, sendo obtido um rendimento de 51 % (anexo 1.2).

A oxidação alílica direta da DHEA, foi realizada nas mesmas condições reacionais que a reação 1.1, diferindo apenas no substrato inicial. O princípio desta reação foi o mesmo que a reação de oxidação alílica direta da pregnenolona, obter o metabolito oxidado na posição C7 de forma direta, sem grupo protetor no substrato inicial. Tal e qual como nas reações anteriores, ao adicionar-se o catalisador NHPI, a solução passou de incolor para uma cor alaranjada. Após efetuada a evaporação no rotavapor, já era bem nítido a formação de inúmeros cristais brancos bem definidos. Mesmo assim, optou-se por realizar a recristalização, de forma a ter o máximo de pureza possível. Através da análise por ^1H RMN, o produto obtido por esta reação correspondeu ao produto esperado (anexo 1.3).

4.3 Ensaios Analíticos

4.3.1 Otimização da fase móvel e identificação dos compostos

Com o objetivo de melhorar a separação cromatográfica dos vários compostos em estudo, começou-se por otimizar a composição da fase móvel, de modo a obter-se os melhores tempos de retenção possíveis de cada composto e respetivos comprimentos de onda. A primeira ideia passava por tentar criar um método analítico com a mesma fase móvel para todos os compostos, mas tal não foi possível, como será posteriormente explicado.

Sendo assim, numa fase inicial, começou-se por experimentar uma fase móvel cuja composição consistia em ACN: H_2O na proporção 50:50 (v/v) nos compostos mãe (pregnenolona e DHEA). Decidiu-se optar por ACN e não por CH_3OH, pois o ACN causa menores variações de pressão no sistema, segundo o grupo de investigação no qual fui

inserido. O fluxo utilizado foi de 1 mL/min. Através do uso desta fase móvel, foi possível concluir que o melhor comprimento de onda para a deteção destes compostos é 210 nm, sendo que o Tempo de Retenção (TR) da pregnenolona foi de 4,635 min e o TR da DHEA 2,902 min. (figura 17, 18,19 e 20). Como se pode observar pelas figuras 17 e 19, a ideia de tentar um método analítico no qual fosse possível englobar estes compostos, tornou-se difícil. Sendo a pregnenolona, um esteroide mais apolar (LogP=4,22) que a DHEA (LogP=3,23), obteve-se um pico muito largo, pelo que, de forma a aumentar a sensibilidade do pico, a estratégia teria de ser aumentar a proporção de solvente orgânico, ou seja, a proporção de ACN.[79,80] No entanto, no caso da DHEA, sendo um composto mais polar, o TR obtido foi menor que o TR da pregnenolona como já se esperava teoricamente, porém é um TR curto que se encontra um pouco próximo da "frente do solvente" (primeiro pico a sair). De forma a atrasar o TR deste composto, a estratégia teria de ser aumentar a proporção de solvente aquoso, ou seja, a proporção de H_2O.

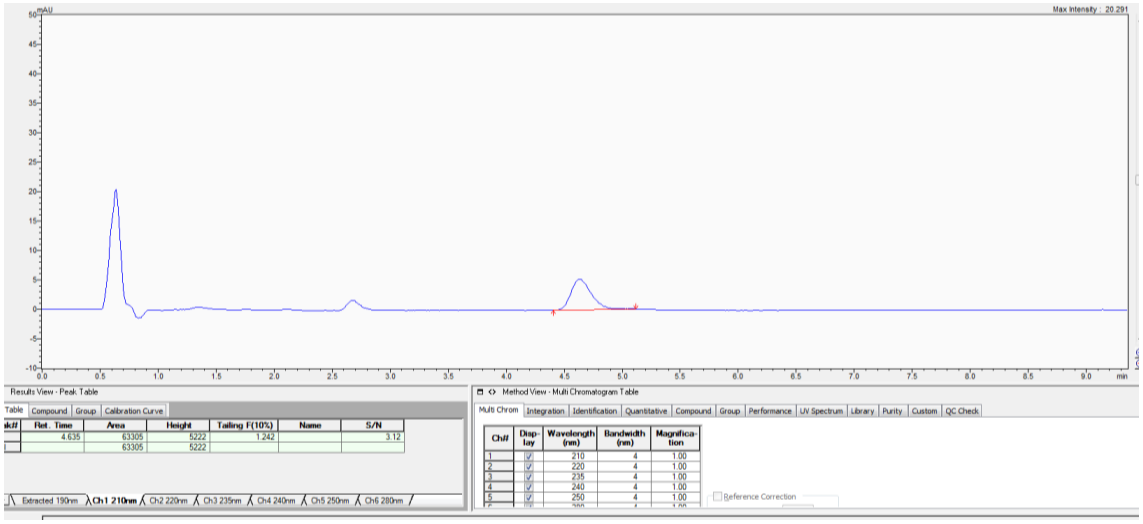


Figura 17: Fase móvel ACN: H2O (50:50) para uma concentração de 10 µg/mL de pregnenolona (4,635 min), Área= 63,305 a 210 nm.

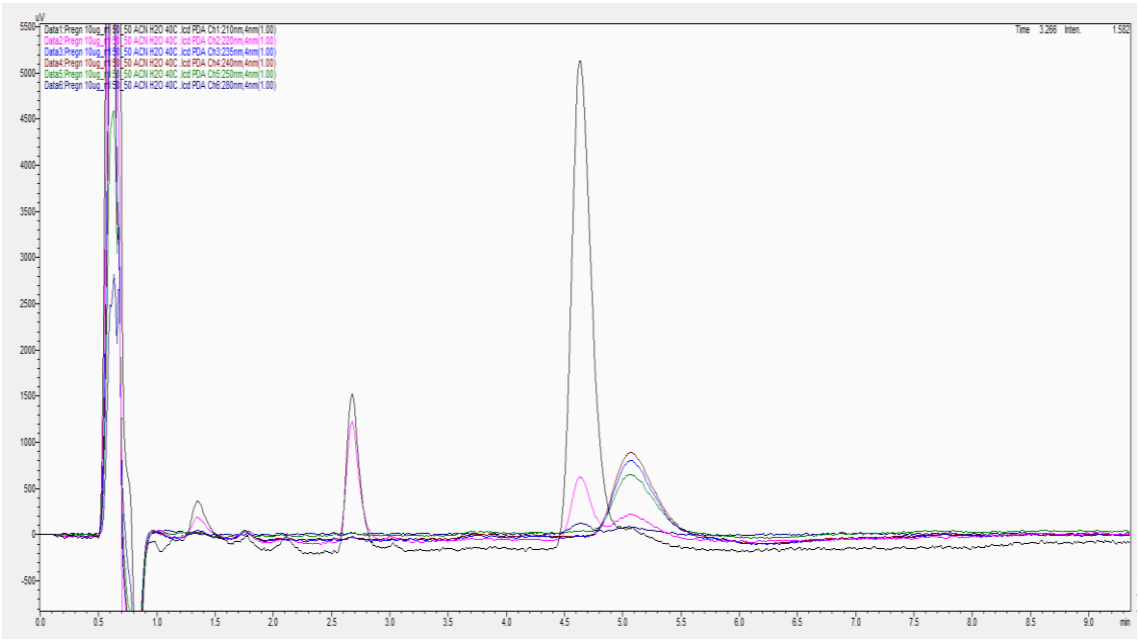


Figura 18: Cromatograma do composto pregnenolona a diferentes comprimentos de onda

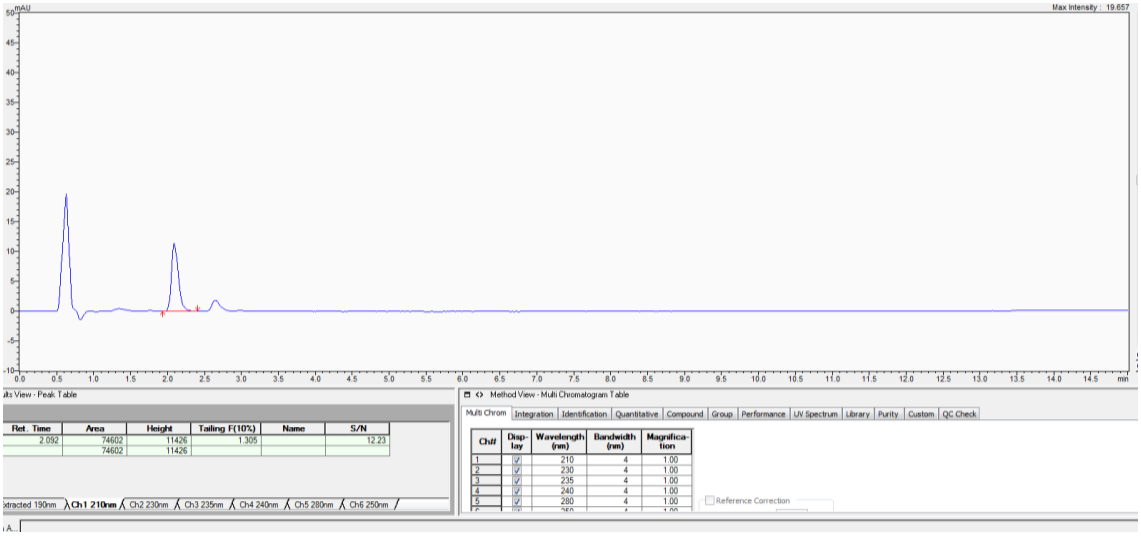


Figura 19: Fase móvel ACN: H2O (50:50) para uma concentração de 10 µg/mL de DHEA (2,902 min), Área= 74,602 a 210 nm.

Figura 20: Cromatograma do composto DHEA a diferentes comprimentos de onda

Sendo assim, decidiu-se por seguir diferentes estratégias para os compostos mãe. No caso da pregnenolona, começamos por aumentar a proporção de solvente orgânico e testou-se uma fase móvel ACN: H_2O na proporção 60:40 (v/v) para uma concentração de 10 µg/mL. O TR obtido nesta fase móvel foi de 2,569 minutos e obteve-se, consequentemente, um pico menos largo e mais sensível com área= 63,596 (figura 21). Apesar de se ter obtido um pico com maior sensibilidade, a área pouco diferiu em relação à fase móvel anterior. Como o TR encurtou demasiado, foi testada uma nova fase móvel ACN: H_2O, mas na proporção 55:45 (v/v) para a mesma concentração. Com esta nova fase móvel, foi obtido um TR de 3,308 minutos, um TR melhor em relação à fase móvel 60:40 (v/v) e um pico com uma área 64,440. Apesar de a área deste pico ser superior, o pico apresentava ser mais largo que o da fase móvel 60:40 (v/v), sendo um pico menos sensível (figura 22).

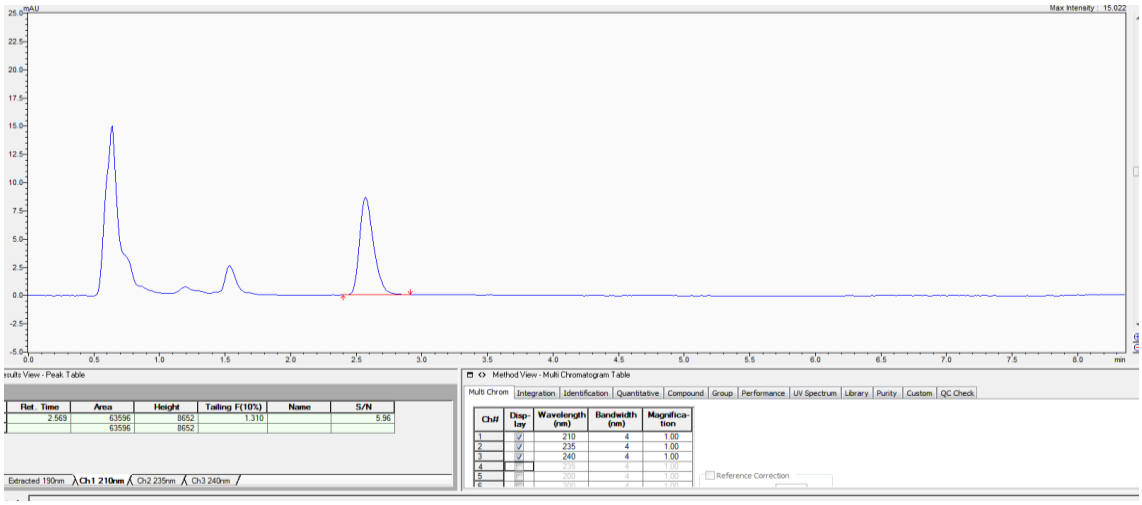


Figura 21: Fase móvel ACN: H2O (60:40) para uma concentração de 10 µg/mL de pregnenolona (2,569 min), Área= 63,596 a 210 nm.

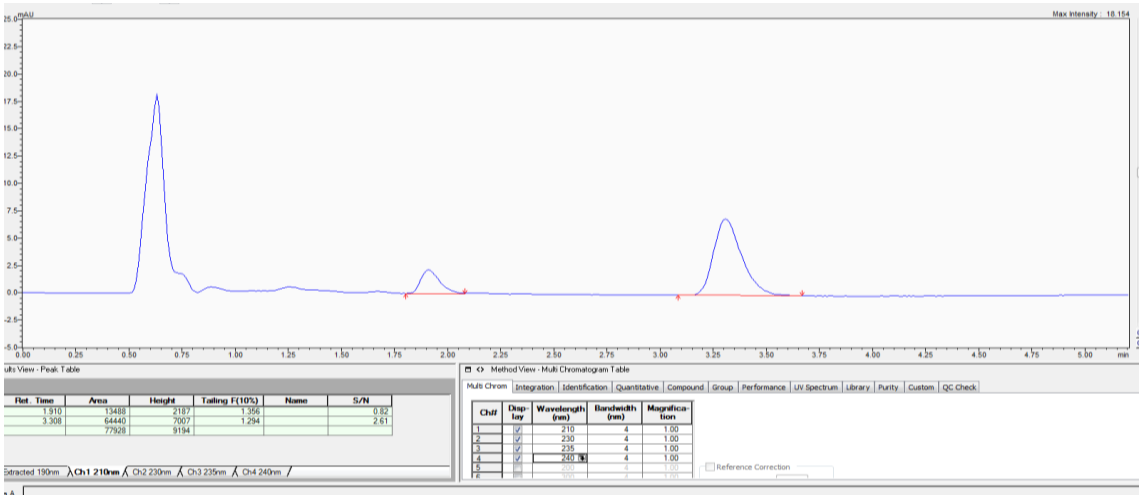


Figura 22: Fase móvel ACN: H2O (55:45) para uma concentração de 10 µg/mL de pregnenolona (3,308 min), Área= 64,440 a 210 nm.

Para a DHEA, como já foi referido anteriormente, a estratégia adotada foi contrária à estratégia da pregnenolona, tendo-se aumentado a proporção de solvente aquoso. Começou-se por testar uma fase móvel de ACN: H_2O na proporção 40:60 (v/v) para uma concentração de 10 µg/mL. Devido ao aumento da polaridade da fase móvel, consequentemente o composto DHEA possui maior afinidade e o TR foi aumentado, sendo de 4,136 min. Obteve-se um pico com área=74,345, um pico com uma área inferior e menos sensível em comparação com a proporção 50:50 (figura 23).

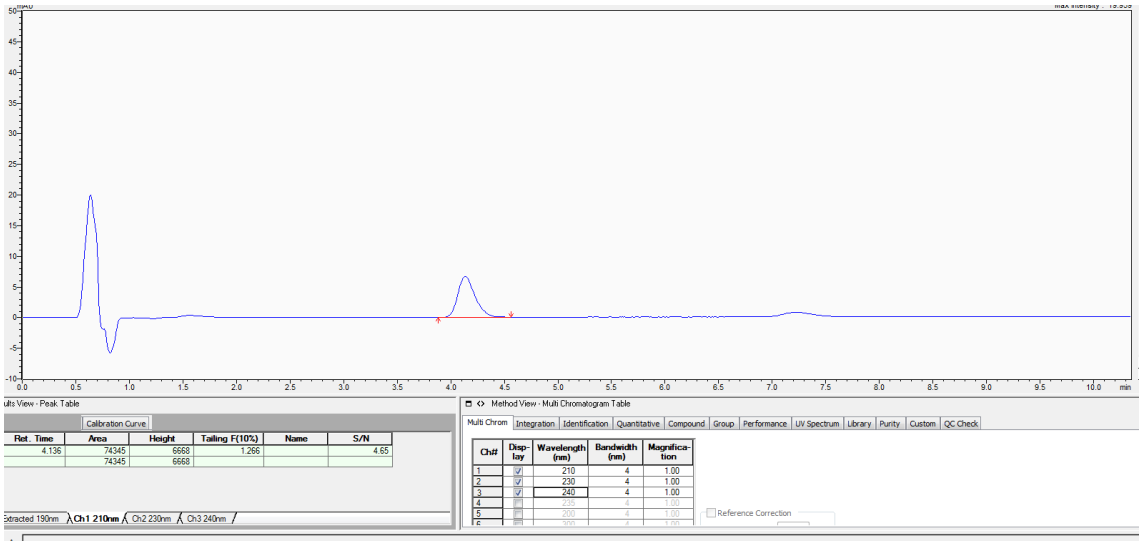


Figura 23: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de DHEA (4,136 min), Área= 74,345 a 210 nm.

Uma vez testado os compostos mãe e tiradas algumas conclusões, foi a vez de se começar a testar e a otimizar a melhor fase móvel para cada um dos seus metabolitos, a 7-oxopregnenolona e a 7-oxoDHEA. Como já foi mencionado, a ideia inicial passava pelo desenvolvimento de um método analítico que conseguisse englobar os quatro compostos. Uma vez excluída essa hipótese, começou-se a pensar em desenvolver dois métodos analíticos, no qual o pretendido seria obter uma fase móvel que desse tanto para o composto mãe como para o seu metabolito correspondente.

Porém, o 7-oxopregnenolona, é um composto mais polar em relação à pregnenolona, tendo um LogP=3.[81] Tendo o 7-oxopregnenolona um LogP menor que o LogP apresentado pela molécula DHEA, decidiu-se testar a última fase móvel deste composto para o 7-oxopregnenolona. Sendo assim, com uma fase móvel ACN: H_2O na proporção de 40:60 (v/v) para uma concentração de 10 µg/mL, foi obtido um TR de 2,185 min e uma área substancialmente maior em comparação com o composto mãe (Área= 353,470). Também se observou que este composto tinha uma melhor absorção a 240 nm que a 210 nm, sendo obtido um pico mais estreito e mais sensível a 240 nm (figura 24 e 25). Tendo um TR de 2,185 min com uma fase móvel na proporção 40:60 (v/v), depressa se excluiu a possibilidade de desenvolver um método analítico com a pregnenolona e a 7-oxopregnenolona, pois numa fase móvel mais polar, teoricamente, o composto pregnenolona iria ter uma TR muito elevado, pelo que não seria a melhor solução. Ou vice-versa, uma fase móvel mais apolar para o composto 7-oxopregnenolona, teoricamente, iria ter um TR muito perto da "frente do solvente" ou sair ao mesmo tempo.

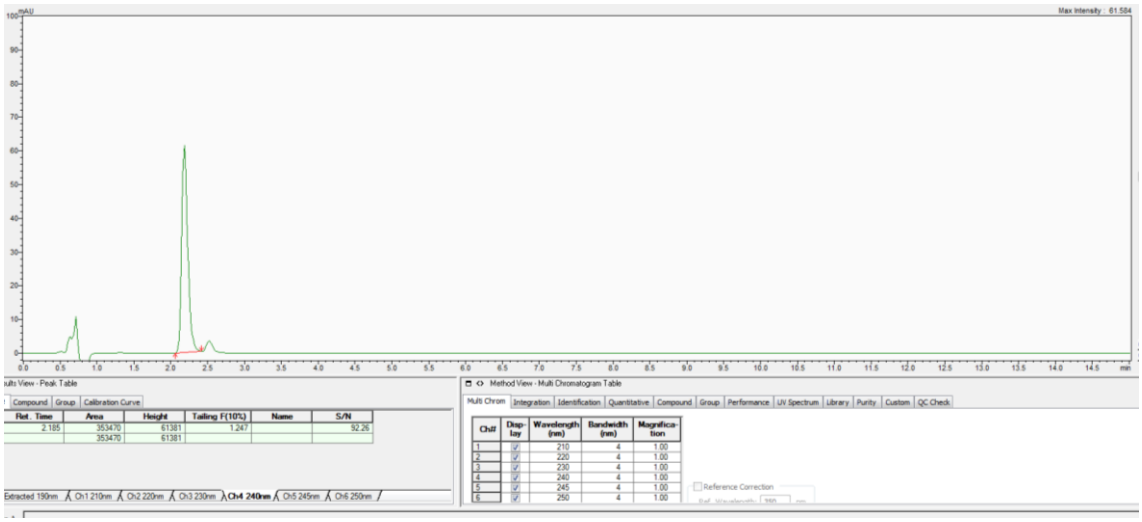


Figura 24: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxopregnenolona (2,185 min), Área= 353,470 a 240 nm.

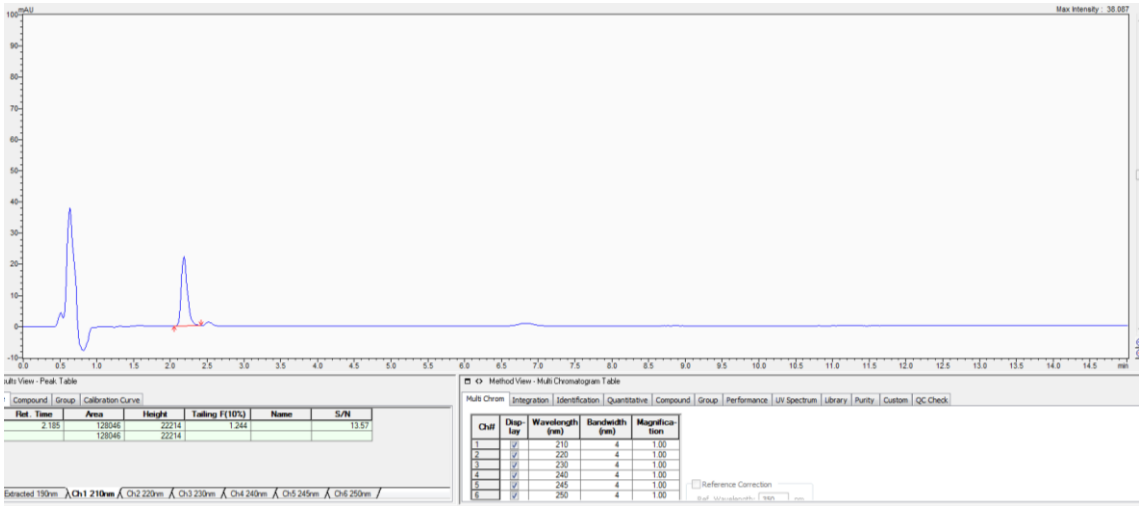


Figura 25: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxopregnenolona (2,185 min), Área= 128,046 a 210 nm.

Devido ao TR estar muito próximo da "frente do solvente", testou-se uma nova fase móvel no qual se aumentou mais uma vez a proporção do solvente aquoso. Com uma fase móvel ACN: H_2O na proporção 35:65 (v/v) para a mesma concentração, obteve-se um TR=3,267 min e Área=363,945 a 240 nm (figura 26).

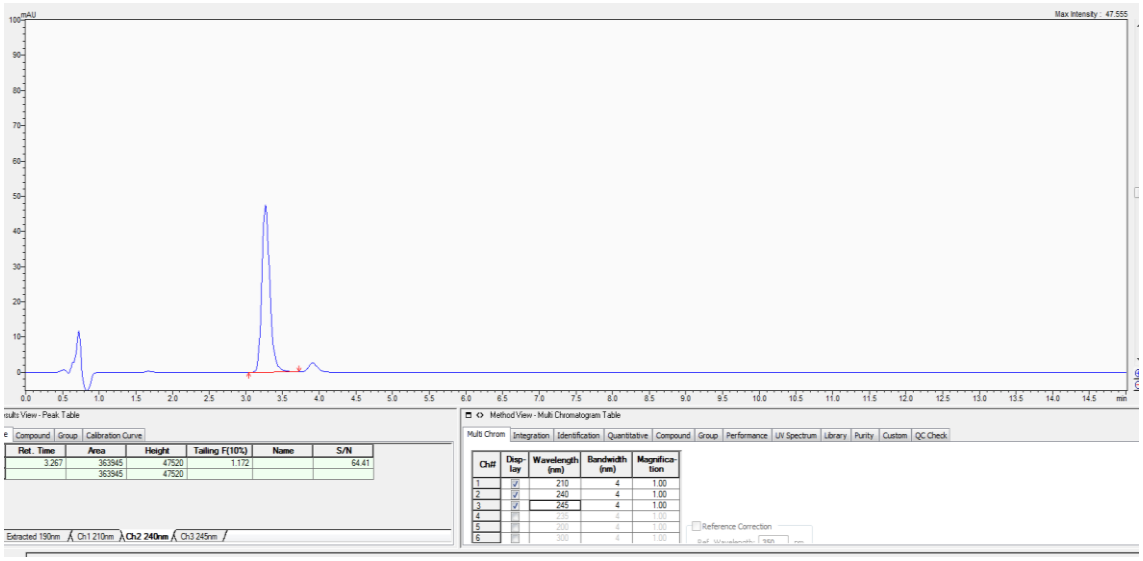


Figura 26: Fase móvel ACN: H2O (35:65) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxopregnenolona (3,267 min), Área= 363,945 a 240 nm.

Por último, o metabolito da DHEA, ou seja, a 7-oxoDHEA. Com este composto verificou-se o mesmo que no 7-oxopregnenolona, sendo melhor absorvida também a 240 nm. A 7-oxoDHEA é de todos o composto mais polar apresentado um LogP=2.[82] Devido à sua inferior apolaridade, teoricamente, o composto terá maior afinidade numa fase móvel mais polar, pelo que sendo assim, deverá ser uma fase móvel com maior proporção de solvente aquoso. E a teoria verificou-se na prática, e com uma fase móvel ACN: H_2O na proporção 40:60 (v/v) para uma concentração de 10 µg/mL, obteve-se um TR=1,310 min e Área= 441,745 a 240 nm e Área=133,938 a 210 nm (figura 27 e 28). Tendo um TR muito curto e muito próximo da "frente do solvente", aumentou-se ainda mais a proporção de solvente aquoso, de forma a aumentar a polaridade da fase móvel e consequentemente, a afinidade do composto. Sendo assim, com uma fase móvel na proporção 30:70 (v/v) para a mesma concentração, obteve-se um TR= a 2,402 min e Área=446,520 (figura 29).

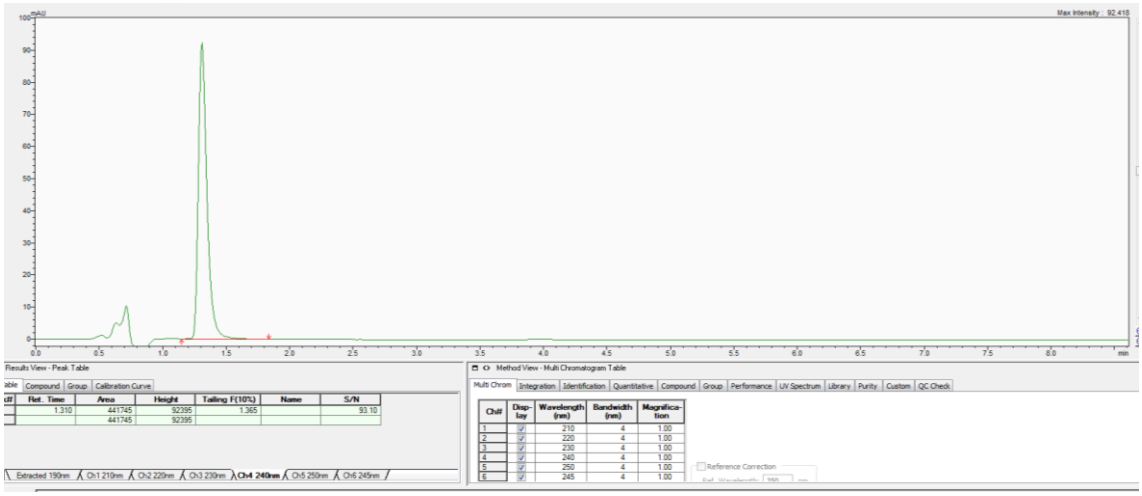


Figura 27: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxoDHEA (1,310 min), Área= 441,745 a 240 nm.

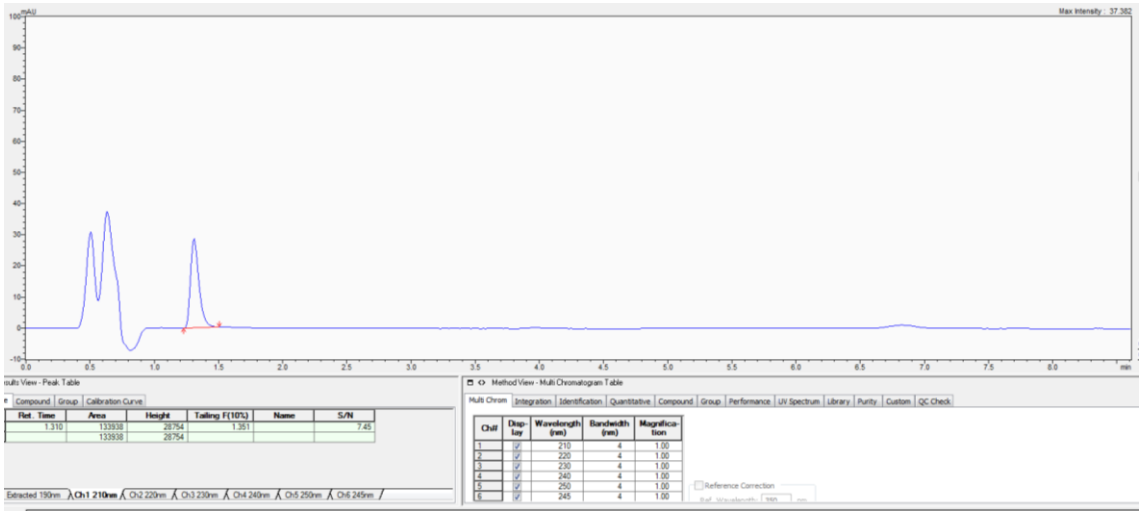


Figura 28: Fase móvel ACN: H2O (40:60) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxoDHEA (1,310 min), Área= 133,938 a 210 nm.

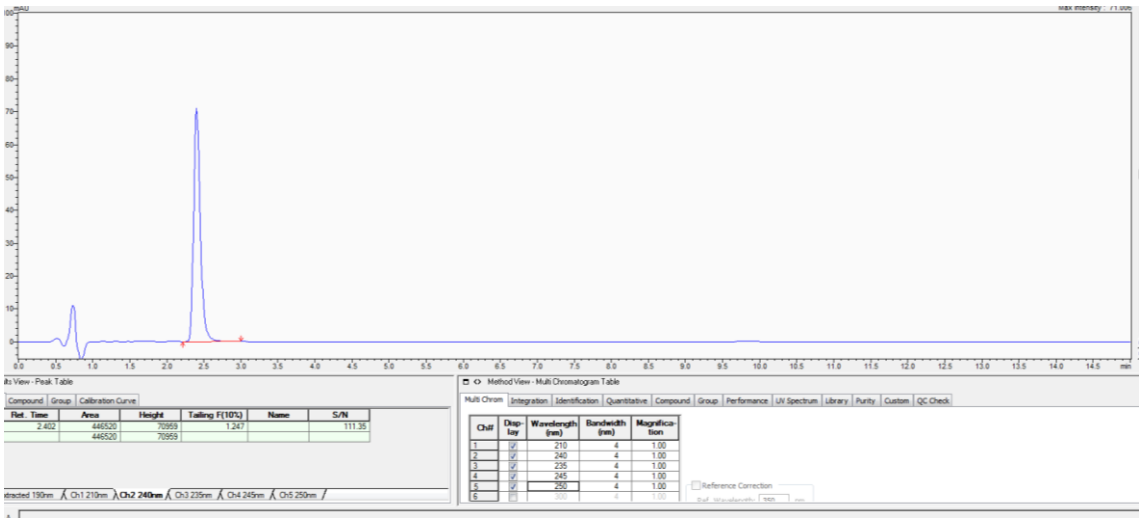


Figura 29: Fase móvel ACN: H2O (30:70) para uma concentração de 10 µg/mL de 7-oxoDHEA (2,402 min), Área= 446,520 a 240 nm.

Em suma, não foi possível concretizar a realização de uma fase móvel onde englobasse os quatro compostos. Não sendo possível a concretização do plano A, foi delineado um plano B, que tinha como objetivo o desenvolvimento de dois métodos, no qual se pudesse incluir o composto mãe e o respetivo metabolito. Como podemos observar pelos cromatogramas supramencionados, tal não seria possível para os compostos pregnenolona e 7-oxopregnenolona, visto que ambos precisariam de fases móveis diferentes (tabela 2). Porém, a DHEA e 7-oxoDHEA, foram os compostos que melhores resultados apresentaram, sendo possível a concretização de uma fase móvel, onde talvez se possa englobar os dois, como poderemos observar na tabela 3.

Tabela 2: Compostos pregnenolona e 7-oxopregnenolona e respetivos tempos de retenção e fase móvel

Proporção ACN: H_2O	Tempo de retenção (min)	Área	Comprimento de Onda	Concentração
Pregnenolona				
50:50	4,635	63,305	210 nm	10 µg/mL
55:45	3,308	64,440	210 nm	10 µg/mL
60:40	2,569	63,596	210 nm	10 µg/mL
7-oxopregnenolona				
40:60	2,185	353,470	240 nm	10 µg/mL
35:65	3,267	363,945	240 nm	10 µg/mL

Tabela 3: Compostos DHEA e 7-oxoDHEA e respetivos tempos de retenção e fase móvel

Proporção ACN: H_2O	Tempo de retenção (min)	Área	Comprimento de onda	Concentração
DHEA				
50:50	2,902	74,602	210 nm	10 µg/mL
40:60	4,136	74,345	210 nm	10 µg/mL
30:70	12,191	407,462	210 nm	50 µg/mL
7-oxoDHEA				
40:60	1,310	441,745	240 nm	10 µg/mL
30:70	2,402	446,520	240 nm	10 µg/mL

Como se pode observar pela tabela 3, uma fase móvel na proporção 40:60 (v/v) mesmo assim não seria o ideal, pois teríamos o 7-oxoDHEA com TR demasiado curto pelo que teríamos de aumentar o solvente aquoso, e consequentemente, o composto DHEA iria ter um TR mais tardio, como podemos observar com uma fase móvel de 30:70 (v/v), a DHEA obteve um TR=12,191 min, sendo um TR demasiado longo (figura 30). Mesmo

assim, foram resultados mais prometedores do que para a pregnenolona e o seu metabolito 7-oxopregnenolona. Por último, é de realçar o tamanho das áreas. Os metabolitos oxidados demonstraram sempre grandes áreas, mesmo na concentração de 10 µg/mL, enquanto os compostos mães nestas concentrações, as áreas nunca foram tão promissoras em comparação com os seus metabolitos. Experimentou-se testar uma fase móvel 30:70 (v/v) na DHEA com uma concentração de 50 µg/mL e observou-se um aumento substancial da área do pico (figura 30).

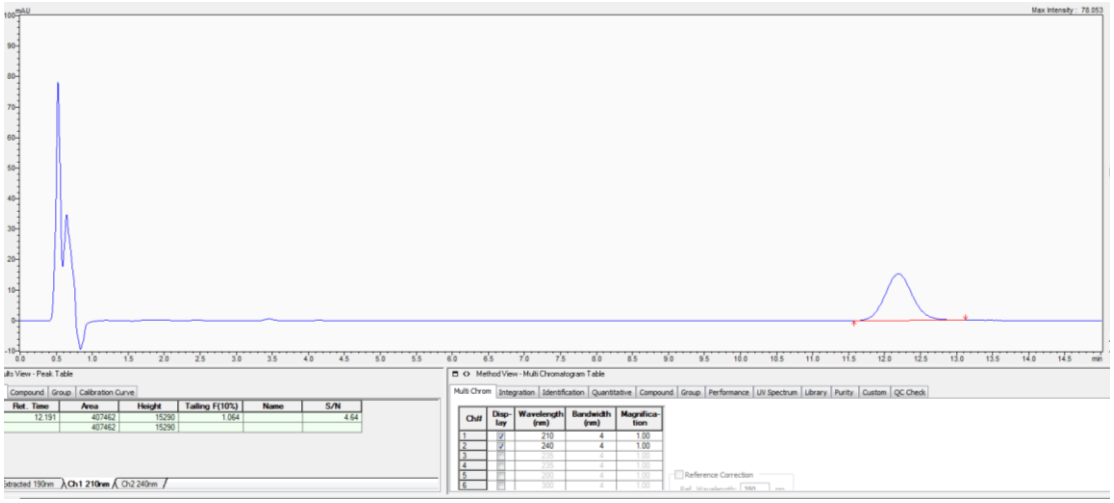


Figura 30: Fase móvel ACN: H2O (30:70) para uma concentração de 50 µg/mL de DHEA (12,191 min), Área= 407,462 a 210 nm

5 Conclusão e Perspetivas Futuras

Este trabalho de investigação teve como objetivo realizar uma revisão sistemática das metodologias analíticas já existentes para os compostos pregnenolona e DHEA e respetivos metabolitos, 7-oxopregnenolona e 7-oxoDHEA, de forma a se iniciar o desenvolvimento de um novo método analítico para identificação e avaliação da possível formação destes metabolitos em amostras biológicas.

De modo a avançar com o método analítico, os 7-oxoesteroides foram obtidos através de uma reação de oxidação alílica. A síntese química do 7-oxopregnenolona revelou-se menos promissora, tendo havido maior dificuldade na obtenção deste composto. No entanto, para o composto 7-oxoDHEA, a síntese mostrou ser mais promissora. Uma das possíveis estratégias futuras para a síntese química da 7-oxopregnenolona poderia passar pelo uso de outras condições oxidativas.[83,84]

Relativamente à metodologia analítica, pelas fases móveis testadas e pela pesquisa na literatura, podemos concluir que com uma fase móvel constituída por H_2O: ACN na mesma proporção não seria possível a utilização de um único método cromatográfico para a identificação de todos os compostos. Tendo quatro compostos para identificar e seguindo a literatura, será muito difícil desenvolver uma metodologia sem recorrer ao modo gradiente. Com base na análise da pesquisa bibliográfica realizada no presente trabalho e dos dados laboratoriais, uma possível estratégia futura pode consistir em testar uma fase móvel em modo gradiente com 3 solventes, nomeadamente, H_2O, HCO_2H e CH_3OH ou H_2O, HCO_2H e ACN.

Futuramente para se dar seguimento ao desenvolvimento de um método analítico, seria necessário fazer estudos com a matriz em causa e determinar quais as concentrações dos compostos a usar na matriz. Apesar de não se ter testado algum tipo de padrão interno, dentro do grupo de investigação já se tinha definido utilizar o xanteno como padrão interno. O xanteno é um composto que não existe endogenamente e preenche os critérios para um bom padrão interno: LogP e UV próximos dos nossos compostos e quimicamente semelhante, pelo que pode ser um bom ponto de partida para o futuro. Por último, testar a matriz no sistema cromatográfica, ou seja, a amostra biológica escolhida, de forma a identificar possíveis interferentes no TR dos compostos em estudo e otimizar a fase móvel do método analítico.

6 Referências Bibliográficas

1 Sarker SD, Nahar L. Chemistry for Pharmacy Students: General, Organic, and Natural Product Chemistry. 2013 DOI:10.1002/9781118687529.

2 Foye WO, Lemke TL W DA. Foye's Principles of Medicinal Chemistry, 5th edn. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

3 Pikuleva IA, Mast N, Liao WL, Turko I V. Studies of membrane topology of mitochondrial cholesterol hydroxylases CYPs 27A1 and 11A1. *Lipids* 2008; **43**: 1127–32.

4 Stárka L, Dušková M, Hill M. Dehydroepiandrosterone: A neuroactive steroid. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015; **145**: 254–60.

5 Yoshimoto FK, Arman HD, Griffith WP, Yan F, Wherritt DJ. Chemical synthesis of 7α-hydroxypregnenolone, a neuroactive steroid that stimulates locomotor activity. *Steroids* 2017; **128**: 50–7.

6 Robinzon B, Michael KK, Ripp SL, Winters SJ, Prough RA. Glucocorticoids inhibit interconversion of 7-hydroxy and 7-oxo metabolites of dehydroepiandrosterone: A role for 11β-hydroxysteroid dehydrogenases? *Arch Biochem Biophys* 2003; **412**: 251–8.

7 Shinkyo R, Peter Guengerich F. Cytochrome P450 7A1 cholesterol 7α-hydroxylation: Individual reaction steps in the catalytic cycle and rate-limiting ferric iron reduction. *J Biol Chem* 2011; **286**: 4632–43.

8 Nashev LG, Chandsawangbhuwana C, Balazs Z, *et al.* Hexose-6-phosphate dehydrogenase modulates 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-dependent metabolism of 7-keto- and 7β-hydroxy-neurosteroids. *PLoS One* 2007; **2**. DOI:10.1371/journal.pone.0000561.

9 Vallée M. Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on pregnenolone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016; **160**: 78–87.

10 Maurice T, Grégoire C, Espallergues J. Neuro(active)steroids actions at the neuromodulatory sigma1 (σ1) receptor: Biochemical and physiological evidences, consequences in neuroprotection. *Pharmacol Biochem Behav* 2006; **84**: 581–97.

11 Su TP, London ED, Jaffe JH. Steroid binding at σ receptors suggests a link between endocrine, nervous, and immune systems. *Science (80-)* 1988; **240**: 219–21.

12 Maurice T, Urani A, Phan VL, Romieu P. The interaction between neuroactive steroids and the σ1 receptor function: Behavioral consequences and therapeutic opportunities. *Brain Res Rev* 2001; **37**: 116–32.

13 Maurice T, Romieu P. Involvement of the sigma1 receptor in the appetitive effects of cocaine. *Pharmacopsychiatry* 2004; **37**. DOI:10.1055/s-2004-832678.

14 Bermack JE, Debonnel G. The role of sigma receptors in depression. *J Pharmacol Sci* 2005; **97**: 317–36.

15 Matus A. PROTEINS : Determining Neuronal Morphology. 1988; : 29–44.

16 Shirao T. The roles of microfilament-associated proteins, drebrins, in brain morphogenesis: A review. *J Biochem* 1995; **117**: 231–6.

17 Murakami K, Fellous A, Baulieu EE, Robel P. Pregnenolone binds to microtubule-associated protein 2 and stimulates microtubule assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; **97**: 3579–84.

18 Conde C, Cáceres A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. *Nat Rev Neurosci* 2009; **10**: 319–32.

19 Fontaine-lenoir V, Fellous A, Duchossoy Y, Baulieu E, Robel P. Is a Neurosteroid Receptor. *Sci York* 2006; **103**.

20 Bianchi M, Hagan JJ, Heidbreder CA. Cytoskeleta microtb systeml.pdf. 2005; : 597–611.

21 Bianchi M, Shah AJ, Fone KCF, *et al.* Fluoxetine administration modulates the cytoskeletal microtubular system in the rat hippocampus. *Synapse* 2009; **63**: 359–64.

22 Vallée M, Vitiello S, Bellocchio L, *et al.* Pregnenolone can protect the brain from cannabis intoxication. *Science (80-)* 2014; **343**: 94–8.

23 Pertwee RG. The central neuropharmcology of psychotropic cannabinoids. *Pharmacol Ther* 1988; **36**: 189–261.

24 Svíženská I, Dubový P, Šulcová A. Cannabinoid receptors 1 and 2 (CB1 and CB2), their distribution, ligands and functional involvement in nervous system structures - A short review. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; **90**: 501–11.

25 Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: Emphasis on dopamine. *Pharmacol Biochem Behav* 2005; **81**: 263–84.

26 Fujiwara M, Egashira N. New perspectives in the studies on endocannabinoid and cannabis: Abnormal behaviors associate with CB1 cannabinoid receptor and development of therapeutic application. *J Pharmacol Sci* 2004; **96**: 362–6.

27 Hashimotodani Y, Ohno-Shosaku T, Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist* 2007; **13**: 127–37.

28 Brown ES, Park J, Marx CE, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregnenolone for bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2014; **39**: 2867–73.

29 Marx CE, Shampine LJ, Duncan GE, *et al.* Clozapine markedly elevates pregnenolone in rat hippocampus, cerebral cortex, and serum: Candidate mechanism for superior efficacy? *Pharmacol Biochem Behav* 2006; **84**: 598–608.

30 Marx CE, Lee J, Subramaniam M, *et al.* Proof-of-concept randomized controlled trial of pregnenolone in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; **231**: 3647–62.

31 Weng JH, Liang MR, Chen CH, *et al.* Pregnenolone activates CLIP-170 to promote microtubule growth and cell migration. *Nat Chem Biol* 2013; **9**: 636–42.

32 Gonzalez E, Guengerich FP. Kinetic processivity of the two-step oxidations of progesterone and pregnenolone to androgens by human cytochrome P450 17A1. *J Biol Chem* 2017; **292**: 13168–85.

33 Miller WL, Auchus RJ, Geller DH. The regulation of 17,20 lyase activity. *Steroids* 1997; **62**: 133–42.

34 Sahu P, Gidwani B, Dhongade HJ. Pharmacological activities of dehydroepiandrosterone: A review. *Steroids* 2020; **153**. DOI:10.1016/j.steroids.2019.108507.

35 Aoki K, Nakajima A, Mukasa K, Osawa E, Mori Y, Sekihara H. Prevention of diabetes, hepatic injury, and colon cancer with dehydroepiandrosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; **85**: 469–72.

36 Kihel L El. Oxidative metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) and biologically active oxygenated metabolites of DHEA and epiandrosterone (EpiA) - Recent reports. *Steroids* 2012; **77**: 10–26.

37 Sosvorova L, Vitku J, Chlupacova T, Mohapl M, Hampl R. Determination of seven selected neuro- and immunomodulatory steroids in human cerebrospinal fluid and plasma using LC-MS/MS. *Steroids* 2015; **98**: 1–8.

38 Ihler G, Chami-Stemmann H. 7-oxo-DHEA and Raynaud's phenomenon. *Med Hypotheses* 2003; **60**: 391–7.

39 Hennebert O, Montes M, Favre-Reguillon A, Chermette H, Ferroud C, Morfin R. Epimerase activity of the human 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 on 7-hydroxylated C19-steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2009; **114**: 57–63.

40 Zhao Q, Qian C, Chen XZ. N-Hydroxyphthalimide catalyzed allylic oxidation of steroids with t-butyl hydroperoxide. *Steroids* 2015; **94**: 1–6.

41 Ke Y, Gonthier R, Simard JN, Labrie F. A validated LC-MS/MS method for the sensitive quantitation of serum 7alpha hydroxy-, 7beta hydroxy- and 7keto-dehydroepiandrosterone using a novel derivatization reagent. *Steroids* 2016; **108**: 112–7.

42 Visser SAG, Smulders CJGM, Gladdines WWFT, Irth H, Van Der Graaf PH, Danhof M. High-performance liquid chromatography of the neuroactive steroids alphaxalone and pregnanolone in plasma using dansyl hydrazine as fluorescent label: Application to a pharmacokinetic-pharmacodynamic study in rats. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000; **745**: 357–63.

43 Álvarez Sánchez B, Capote FP, Jiménez JR, Luque de Castro MD. Automated solid-phase extraction for concentration and clean-up of female steroid hormones prior to liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry: An approach to lipidomics. *J Chromatogr A* 2008; **1207**: 46–54.

44 Regal P, Vázquez BI, Franco CM, Cepeda A, Fente C. Quantitative LC-MS/MS method for the sensitive and simultaneous determination of natural hormones in bovine serum. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2009; **877**: 2457–64.

45 Fanelli F, Belluomo I, Di Lallo VD, *et al*. Serum steroid profiling by isotopic dilution-liquid chromatography-mass spectrometry: Comparison with current immunoassays and reference intervals in healthy adults. *Steroids* 2011; **76**: 244–53.

46 Ben Khelil M, Tegethoff M, Meinlschmidt G, Jamey C, Ludes B, Raul JS. Simultaneous measurement of endogenous cortisol, cortisone, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate in nails by use of UPLC-MS-MS. *Anal Bioanal Chem* 2011; **401**: 1153–62.

47 Keski-Rahkonen P, Huhtinen K, Poutanen M, Auriola S. Fast and sensitive liquid chromatography-mass spectrometry assay for seven androgenic and progestagenic steroids in human serum. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2011; **127**: 396–404.

48 Koal T, Schmiederer D, Pham-Tuan H, Röhring C, Rauh M. Standardized LC-MS/MS based steroid hormone profile-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2012; **129**: 129–38.

49 Gao W, Stalder T, Foley P, Rauh M, Deng H, Kirschbaum C. Quantitative analysis of steroid hormones in human hair using a column-switching LC-APCI-MS/MS assay. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2013; **928**: 1–8.

50 Koren L, Ng ESM, Soma KK, Wynne-Edwards KE. Sample preparation and liquid chromatography-tandem mass spectrometry for multiple steroids in mammalian and avian circulation. *PLoS One* 2012; **7**. DOI:10.1371/journal.pone.0032496.

51 Rustichelli C, Pinetti D, Lucchi C, Ravazzini F, Puia G. Simultaneous determination of pregnenolone sulphate, dehydroepiandrosterone and allopregnanolone in rat brain areas by liquid chromatography-electrospray tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2013; **930**: 62–9.

52 Abdel-Khalik J, Björklund E, Hansen M. Development of a solid phase extraction method for the simultaneous determination of steroid hormones in H295R cell line using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2013; **935**: 61–9.

53 Gachet MS, Rhyn P, Bosch OG, Quednow BB, Gertsch J. A quantitiative LC-MS/MS method for the measurement of arachidonic acid, prostanoids, endocannabinoids, N-acylethanolamines and steroids in human plasma. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2015; **976–977**: 6–18.

54 Guo N, Liu P, Ding J, Zheng SJ, Yuan BF, Feng YQ. Stable isotope labeling - Liquid chromatography/mass spectrometry for quantitative analysis of androgenic and progestagenic steroids. *Anal Chim Acta* 2016; **905**: 106–14.

55 Bussy U, Huertas M, Chung-Davidson YW, Li K, Li W. Chemical derivatization of neurosteroids for their trace determination in sea lamprey by UPLC-MS/MS. *Talanta* 2016; **149**: 326–34.

56 Frey AJ, Wang Q, Busch C, *et al.* Validation of highly sensitive simultaneous targeted and untargeted analysis of keto-steroids by Girard P derivatization and stable isotope dilution-liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. *Steroids* 2016; **116**: 60–6.

57 Mezzullo M, Fazzini A, Gambineri A, *et al.* Parallel diurnal fluctuation of testosterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone and 17OHprogesterone as assessed in serum and saliva: Validation of a novel liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for salivary steroid profiling. *Clin Chem Lab Med* 2017; **55**: 1315–23.

58 Genangeli M, Caprioli G, Cortese M, *et al.* Development and application of a UHPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of 17 steroidal hormones in equine serum. *J Mass Spectrom* 2017; **52**: 22–9.

59 Lee SH, Lee N, Hong Y, Chung BC, Choi MH. Simultaneous analysis of free and sulfated steroids by liquid chromatography/mass spectrometry with selective mass spectrometric scan modes and polarity switching. *Anal Chem* 2016; **88**: 11624–30.

60 Wang Y, Tang L, Yin W, *et al.* Simultaneous determination of seven neuroactive steroids associated with depression in rat plasma and brain by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Sci* 2016; **32**: 981–8.

61 Xu W, Li H, Guan Q, Shen Y, Cheng L. A rapid and simple liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the measurement of testosterone, androstenedione, and dehydroepiandrosterone in human serum. *J Clin Lab Anal* 2017; **31**: 1–7.

62 Lindner JM, Vogeser M, Grimm SH. Biphenyl based stationary phases for improved selectivity in complex steroid assays. *J Pharm Biomed Anal* 2017; **142**: 66–73.

63 Poschner S, Zehl M, Maier-Salamon A, Jäger W. Simultaneous quantification of estrogens, their precursors and conjugated metabolites in human breast cancer cells by LC–HRMS without derivatization. *J Pharm Biomed Anal* 2017; **138**: 344–50.

64 Campi B, Frascarelli S, Pietri E, *et al.* Quantification of dehydroepiandrosterone in human serum on a routine basis: development and validation of a tandem mass spectrometry method based on a surrogate analyte. *Anal Bioanal Chem* 2018; **410**: 407–16.

65 Voegel CD, La Marca-Ghaemmaghami P, Ehlert U, Baumgartner MR, Kraemer T, Binz TM. Steroid profiling in nails using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Steroids* 2018; **140**: 144–50.

66 Viljanto M, Hincks P, Hillyer L, *et al.* Monitoring dehydroepiandrosterone (DHEA) in the urine of Thoroughbred geldings for doping control purposes. *Drug Test Anal* 2018; **10**: 1518–27.

67 Karvaly G, Kovács K, Mészáros K, Kocsis I, Patócs A, Vásárhelyi B. The comprehensive characterization of adrenocortical steroidogenesis using two-dimensional ultra-performance liquid chromatography – electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 2018; **153**: 274–83.

68 Häkkinen MR, Murtola T, Voutilainen R, *et al.* Simultaneous analysis by LC–MS/MS of 22 ketosteroids with hydroxylamine derivatization and underivatized estradiol from human plasma, serum and prostate tissue. *J Pharm Biomed Anal* 2019; **164**: 642–52.

69 Olisov D, Lee K, Jun SH, *et al.* Measurement of serum steroid profiles by HPLC-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2019; **1117**: 1–9.

70 Elmongy H, Masquelier M, Ericsson M. Development and validation of a UHPLC-HRMS method for the simultaneous determination of the endogenous anabolic androgenic steroids in human serum. *J Chromatogr A* 2020; **1613**: 460686.

71 Liu Q, Chi Q, Fan RT, Tian HD, Wang X. Quantitative-Profiling Method of Serum Steroid Hormones by Hydroxylamine-Derivatization HPLC–MS. *Nat Products Bioprospect* 2019; **9**: 201–8.

72 Zhou Y, Cai Z. Determination of hormones in human urine by ultra-high-performance liquid chromatography/triple-quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2020; **34**: 1–8.

73 Lee C, Kim JH, Moon SJ, Shim J, Kim HI, Choi MH. Selective LC-MRM/SIM-MS based profiling of adrenal steroids reveals metabolic signatures of 17α-hydroxylase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020; **198**. DOI:10.1016/j.jsbmb.2020.105615.

74 Qasrawi DO, Boyd JM, Sadrzadeh SMH. Measuring steroids from dried blood spots using tandem mass spectrometry to diagnose congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chim Acta* 2021; **520**: 202–7.

75 Mayne G, De Bloois E, Dabelea D, Christians U. Development and validation of an LC-MS/MS assay for the quantification of allopregnanolone and its progesterone-derived isomers, precursors, and cortisol/cortisone in pregnancy. *Anal Bioanal Chem* 2021; **413**: 5427–38.

76 Liu D, Zhao R, Zhao S, *et al.* A developed HPLC-MS/MS method to quantitate 5 steriod hormones in clinical human serum by using PBS as the surrogate matrix. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci* 2021; **1186**: 123002.

77 Aboul-Enein HY. High performance liquid chromatographic analysis of dehydroepiandrosterone and its pharmaceutical tablet formulation. *Biomed Chromatogr* 2004; **18**: 6–9.

78 Silvestre SM, Salvador JAR. Allylic and benzylic oxidation reactions with sodium chlorite. *Tetrahedron* 2007; **63**: 2439–45.

79 Pregnenolone | C21H32O2 - PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pregnenolone (accessed Feb 25, 2022).

80 Dehydroepiandrosterone | C19H28O2 - PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Dehydroepiandrosterone (accessed Feb 25, 2022).

81 7-Ketopregnenolone | C21H30O3 - PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7-Ketopregnenolone (accessed Feb 25, 2022).

82 7-Keto-dehydroepiandrosterone | C19H26O3 - PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7-Keto-dehydroepiandrosterone (accessed Feb 25, 2022).

83 A.R. Salvador J, M. Silvestre S, M. Moreira V. Recent Developments in Oxidative Processes in Steroid Chemistry. *Curr Org Chem* 2012; **16**: 1243–76.

84 Salvador J, Silvestre S, Moreira V. Catalytic Oxidative Processes in Steroid Chemistry: Allylic Oxidation, β-Selective Epoxidation, Alcohol Oxidation and Remote Functionalization Reactions. *Curr Org Chem* 2006; **10**: 2227–57.

Capítulo 2 – Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Comunitária

1. Introdução

Desde a década de 50 que os farmacêuticos existem em Portugal, outrora boticários. As suas responsabilidades centravam-se na preparação oficinal de medicamentos, daí, até há cerca de uma década, as farmácias serem denominadas como farmácias de oficina. Ao longo dos anos, a atividade do farmacêutico evoluiu progressivamente, centrando-se cada vez mais no cidadão, passando assim a designar-se farmácia comunitária.[1]

A morbi-mortalidade associada aos medicamentos provoca grandes danos sociais e económicos na sociedade, pelo que a principal missão da farmácia comunitária é a cedência de medicamentos em condições que possam minimizar os riscos do uso destes e que permitam a avaliação dos resultados clínicos dos medicamentos de modo que possa ser reduzida esta elevada morbi-mortalidade.[2]

A farmácia comunitária é muitas vezes o primeiro contacto do utente com os cuidados de saúde, onde os cidadãos reconhecem a disponibilidade, confiança, dedicação, mas mais importante, a competência profissional do farmacêutico comunitário.[1] Este é responsável pelas necessidades assistenciais do paciente e da comunidade, surgindo o conceito de Cuidados Farmacêuticos. Os Cuidados Farmacêuticos são um conjunto de processos clínicos, que englobam a cedência e indicação de medicamentos e produtos de saúde, a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o seguimento farmacoterapêutico e o uso racional do medicamento.[2]

O papel do farmacêutico na área da saúde pública tem vindo a revelar-se cada vez mais determinante. O farmacêutico comunitário encontra-se numa posição privilegiada para o utente para poder contribuir em diversas áreas no seu dia-a-dia, como a gestão da terapêutica, determinação de parâmetros clínicos, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de algumas doenças e promover estilos de vida mais saudáveis.

O presente relatório visa descrever o meu estágio curricular na vertente de farmácia comunitária para conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Decorreu no período compreendido entre 1 de março de 2021 e 21 de maio de 2021, na Farmácia Vitória, com a duração total de 12 semanas. O estágio foi realizado sob supervisão da Diretora Técnica, Dra. Alcina Leal, com auxílio da equipa e permitiu consolidar e aplicar todos os conceitos teóricos e práticos adquiridos ao longo do curso.

2. Farmácia Vitória

2.1 Localização e Funcionamento

A Farmácia Vitória situa-se na Rua 5 de Outubro, na zona centro da cidade do Fundão, localizada perto de outras unidades de saúde, como o hospital do Fundão e o centro de saúde. A sua excelente localização permite prestar serviços a uma população diversificada, porém, um elevado número de utentes é idoso. Os dias da semana mais movimentados são as segundas-feiras, devido a ser o dia do mercado municipal. O período da manhã costuma ser por norma mais agitado, sendo que de tarde se verifica mais movimento a partir das 18 horas.

O horário de funcionamento da farmácia nos dias úteis é das 8h30 às 20h e aos sábados das 8h30 às 13h. Este horário garante o cumprimento do período de funcionamento semanal mínimo de 44 horas e do período de funcionamento diário (segunda-feira a sexta-feira) exigido por lei.[3]

Uma vez por mês, mais propriamente, de 5 em 5 semanas, a farmácia está em regime de disponibilidade durante uma semana (de quinta a quinta-feira da semana seguinte), em rotatividade com as restantes farmácias da cidade do Fundão. No período de serviço, a farmácia funciona das 8h30 às 24h, sendo que após o encerramento, permanece um profissional de saúde no seu interior, disponível a ser contactado em casos de emergência.[4]

2.2 Espaço Exterior

A área exterior da Farmácia Vitória encontra-se facilmente identificada, através de um letreiro onde consta o nome da Farmácia e uma cruz verde luminosa colocada perpendicularmente à fachada do edifício, onde são disponibilizadas informações como a hora, a temperatura e alguns serviços prestados. Também é visível do exterior uma placa com o nome da diretora técnica, o horário de funcionamento e a farmácia que se encontra de serviço acompanhado de um calendário com as escalas de turno das farmácias durante o ano todo. O espaço exterior da Farmácia Vitória está em conformidade com o descrito no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto.[5]

A farmácia dispõe de duas montras que são atualizadas com informações e produtos de saúde de acordo com a época do ano, promovendo a literacia em saúde. De forma a garantir a segurança do profissional de saúde durante o serviço noturno, o

estabelecimento possui um postigo para a dispensa de medicamentos.[2] A Farmácia Vitória está afiliada com a Associação Nacional de Farmácias (ANF) e é aderente ao programa das Farmácias Portuguesas, apresentando o respetivo símbolo.

A entrada para a farmácia está localizada ao nível da rua, sem obstáculos, tendo uma ligeira inclinação, garantindo a acessibilidade a todos os utentes, em especial aos cidadãos que possuem mobilidade reduzida ou portadores de deficiência, tal como exigido no artigo 10º do Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de Agosto e nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPFFC).[2,5]

2.3 Interior

A Farmácia Vitória é constituída por dois pisos, que possuem todas as divisões obrigatórias por lei, cumprindo as áreas mínimas estabelecidas no ponto 2 do artigo 2º da Deliberação nº 1502/2014, de 3 de julho. Apresenta uma área de atendimento ao público, dois gabinetes de atendimento personalizado, um laboratório, um armazém e instalações sanitárias. A farmácia dispõe ainda das divisões facultativas descritas no ponto 3 do artigo 2º, da Deliberação mencionada anteriormente: um gabinete da direção técnica, quarto e uma área técnica de informática.[6]

A zona de atendimento ao público encontra-se no "piso zero" e é constituída por seis balcões de atendimento individualizados, estando estes devidamente equipados com um computador, um leitor ótico, uma impressora de faturas, uma caixa registadora, um terminal multibanco (um por cada dois balcões) e uma impressora de etiquetas de posologia (uma por cada dois balcões). Neste local estão à disposição dos utentes pelo menos três cadeiras, de forma a minimizar o tempo em que estão de pé, ora na fila de espera ora durante o atendimento.

Os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) encontram-se expostos atrás dos balcões de atendimento em lineares com prateleiras de vidro. Estes não estão acessíveis aos utentes, de forma é que seja assegurado a sua entrega e o seu manuseamento por um profissional de saúde, estando de acordo com a Portaria nº 827/2005, de 14 de setembro.[7] Nestes lineares estão ainda expostos produtos de higiene oral, como pastas dentífricas e escovas de dentes, suplementos alimentares, produtos de puericultura e produtos ou medicamentos de uso veterinário. Além destas exposições, alguns medicamentos e produtos de saúde com maior rotatividade, também se encontram armazenados atrás do balcão em armários com gavetas de apoio, como por exemplo, pílulas, paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, tiras para medição da

glicémia, entre outros. Na zona de espera, existem vários lineares, onde estão dispostos os produtos de saúde que podem estar acessíveis ao público, estando organizados e sinalizados de acordo com a sua categoria. Existem lineares destinados a produtos de ortopedia, a produtos de podologia, a produtos dietéticos, a produtos capilares, à sexualidade (preservativos e produtos para lavagem e cuidado da higiene íntima) e a produtos de dermocosmética. Estes últimos encontram-se organizados pelas respetivas marcas e por gamas. Todas estas categorias estão devidamente identificadas na parte superior do linear. Esta área pode conter gôndolas com produtos adequadas à altura do ano, estando este espaço em constante modificação. No decorrer do meu estágio, foram expostos diversos protetores solares, de forma a ir ao encontro das necessidades dos utentes. Destacar ainda, uma mini-estante de cartão, onde estão expostas máscaras cirúrgicas ou máscaras KN95 com diversas cores e um contentor de recolha de máscaras que se destina para os utentes descartarem estas previamente usadas fruto da pandemia.

Na zona de espera e na porta de entrada para a farmácia encontram-se expostas informações importantes para os utentes, como uma lista com os serviços prestados e respetivos preços, uma placa com o nome da diretora técnica, um aviso da existência de um sistema de videovigilância e a informação da existência de atendimento prioritário às pessoas com deficiência ou incapacidade, pessoas idosas, grávidas e pessoas com criança ao colo, como exigido no artigo 3º do Decreto-Lei nº58/2016, de 29 de agosto.[8]

Os dois gabinetes individualizados também se encontram no "piso zero" e permitem um atendimento com maior privacidade. O gabinete que possui menor dimensão é utilizado para a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como o perfil lipídico (colesterol e triglicéridos), glicémia e pressão arterial. Este gabinete está equipado com uma mesa, cadeira, lavatório, um tensiómetro, um contentor rígido amarelo destinado a todo o material cortante/perfurante contaminado e outro contentor para todo o material contaminado ou não. O gabinete de maior dimensão é utilizado para o serviço de administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV). Para tal, tem de estar equipado com um conjunto de materiais exigidos por lei, no qual destaco a marquesa reclinável até à posição horizontal, contentores para resíduos biológicos e um kit de urgência, onde permanece uma caneta de adrenalina caso ocorra uma reação anafilática.[9,10] Este último gabinete também é adaptado para outros serviços que a farmácia disponibiliza, como o serviço de podologia e nutrição, por exemplo.

De seguida, ainda no piso inferior, temos a zona de armazém. Esta zona é constituída por armários com gavetas deslizantes, onde se encontram armazenados todos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) por ordem alfabética de nome

comercial ou Denominação Comum Internacional (DCI), no caso dos medicamentos genéricos, e por forma farmacêutica. Sendo assim, qualquer medicação sob forma de comprimido ou cápsula encontra-se disposta em armários diferentes dos medicamentos tópicos, como cremes, pomadas ou géis. É também nesta área que se encontra um frigorífico onde são armazenados os medicamentos termolábeis.

Relativamente ao "piso 1", este é constituído por um laboratório onde se procede à preparação de medicamentos manipulados, estando por isso, equipado com o todo o material mínimo exigido pela Deliberação nº 1500/2044, de 7 de dezembro, acrescido de equipamentos mais específicos, como um Unguator®, para a preparação de semi-sólidos.[11] A determinação da acidez do azeite e as preparações extemporâneas (por exemplo, antibióticos em pó para suspensão oral) são também realizadas neste preciso local. Todas as matérias-primas estão organizadas em prateleiras, e o registo de todos os manipulados e certificados de análise destas são guardados num dossier próprio.

A zona de receção de encomendas está equipada com dois computadores, ambos com um leitor ótico, um telefone fixo e uma zona de arquivo da documentação da gestão de encomendas. É nesta área que se efetua a receção de encomendas, que se realizam devoluções e que se procede a etiquetagem dos MNSRM e outros produtos de saúde. Os excessos de alguns medicamentos ficam armazenados também nesta zona, tornando fácil o seu acesso.

Neste piso ainda existe uma pequena biblioteca com informação e documentação científica atualizada, uma zona de refeição, instalações sanitárias para uso da equipa da farmácia e o gabinete da direção técnica.

Os medicamentos e os produtos de saúde devem estar armazenados a uma temperatura entre os 15 a 25ºC e a uma humidade inferior a 60%, enquanto os medicamentos termolábeis devem ser conservados a temperaturas entre os 2 a 8ºC. De forma que sejam asseguradas as boas condições de conservação, a farmácia possui cinco termohigrómetros, encontrando-se de acordo com o enunciado no ponto 5, do artigo 34º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto.[5] Estes são verificados duas vezes por dia (ao início manhã e ao final de tarde), sendo os valores registados numa tabela própria. Os termohigrómetros encontram-se distribuídos por diversas áreas da farmácia: receção de encomendas, armazém, laboratório, zona de atendimento e frigorífico. Os termohigrómetros são analisados e calibrados anualmente, sendo emitido um certificado de calibração.

No decorrer do meu estágio, fiquei responsável pelo registo e verificação dos valores de temperatura e humidade.

2.4 Recursos Humanos

No decorrer do meu estágio curricular, a Farmácia Vitória apresentava uma equipa composta por 8 profissionais de saúde (Tabela 4): a diretora técnica, dois farmacêuticos substitutos, três farmacêuticos e dois técnicos de farmácia. A equipa é constituída maioritariamente por farmacêuticos, estando em conformidade com o Artigo 23º do Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto.[5,12] A equipa está devidamente identificada com um cartão com o seu nome, o título profissional e o número da ordem profissional.

Toda a equipa realiza atendimentos e cada colaborador tem as suas funções bem definidas, havendo uma enorme flexibilidade dentro da equipa para a realização das mesmas.

Tabela 4: Colaboradores da Farmácia Vitória

Colaborador	Função
Dra. Alcina Leal	Diretora Técnica
Dra. Catarina Elias	Farmacêutica Substituta
Dr. Davide Esteves	Farmacêutico Substituto
Dr. Luís Castanheira	Farmacêutico
Dra. Ana Rita Gonçalves	Farmacêutica
Dra. Jéssica Ricardo	Farmacêutica
Pedro Casteleiro	Técnico de Farmácia
Henrique Liberal	Técnico de Farmácia

A Farmácia Vitória conta ainda com a colaboração de outros prestadores de serviços nas áreas de podologia e nutrição, com uma auxiliar de limpeza e com um contabilista.

3. Fontes para Consulta Científica

A principal responsabilidade do farmacêutico é a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança. A constante inovação da área da saúde aliada ao crescimento do número de utentes que tem acesso a uma enorme quantidade de informação hoje em dia, faz com que o farmacêutico comunitário tenha de acompanhar toda esta evolução e se manter informado a nível científico, legal e ético, de forma a assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente. A documentação e informação científica atualizadas permitem alcançar melhores resultados e, consequentemente, um melhor aconselhamento ao utente.[2]

Deste modo, a Farmácia Vitória disponibiliza aos seus profissionais de saúde toda a documentação e informação científica necessária para o esclarecimento de dúvidas e para assegurar a máxima qualidade dos serviços prestados. Toda esta fonte de informação está organizada num armário e é constituída pela Farmacopeia Portuguesa e pelo Prontuário Terapêutico, sendo estes de caráter obrigatório pela Deliberação nº 414/CD/2007, de 20 de outubro nos termos do Artigo 37º do Decreto-Lei nº307/2007.[5,13] A biblioteca da Farmácia Vitória contém ainda o Formulário Galénico Português (FGP), o manual de BPFFC, o manual dos Medicamentos Não Prescritos, Direito Farmacêutico, Índice Merck, Dicionário de Termos Médicos, Índice Nacional Terapêutico e *Simposium* Terapêutico.

A mais comumente usada é a "biblioteca digital" através do programa informático Sifarma 2000, devido ao fácil acesso durante o atendimento e à quantidade enorme de informação que este apresenta. No próprio programa também é possível ter acesso aos folhetos iSaúde, sendo estes desenvolvidos pela ANF com o objetivo de complementar a informação transmitida oralmente e/ou esclarecer alguma dúvida. No *website* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED), através da base de dados Infomed, é possível aceder ao folheto informativo e ao resumo das caraterísticas dos medicamentos de todos os princípios ativos comercializados em Portugal. A transmissão de informação por parte dos delegados de saúde sobre um determinado produto de saúde é importante, pois aprendemos mais cientificamente e detalhadamente acerca dele e possibilita-nos prestar um melhor aconselhamento terapêutico. Também os documentos que chegam à farmácia, nomeadamente, as circulares informativas disponibilizadas pela ANF e pelo INFARMED são fundamentais para exercer uma prática farmacêutica atualizada, sendo analisadas e comunicadas sempre à equipa.

Estão disponíveis centros de informação e documentação para esclarecimento de dúvidas, por via telefónica, como o centro de informação sobre medicamentos (CEDIME) da ANF, o centro de informação do medicamento (CIM) da Ordem dos Farmacêuticos, o centro de informação do medicamento e dos produtos de saúde (CIMI) do INFARMED e o centro de estudos de farmacoepidemiologia (CEFAR) da ANF.

O farmacêutico dispõe de inúmeras fontes de informação, pelo que deverá saber selecionar esta, de forma que melhor se adapte para cada situação, dando preferência à informação mais credível e recente.

4. Sistema Informático

Na Farmácia Vitória, estão instalados dois sistemas informáticos em todos os computadores, o Sifarma 2000 e o Sifarma-Atendimento. Ambos os *softwares* foram desenvolvidos pela *Glintt*®.

O Sifarma 2000, é o sistema informático mais antigo e o que possui mais funcionalidades. Este *software* permite efetuar a gestão de stocks (criar e rececionar encomendas, controlo de validades), o processamento de devoluções ao fornecedor, a impressão de etiquetas referentes aos MNSRM e a gestão de faturação e receituário. Este Sifarma permite registar novos utentes, sempre que estes queiram realizar ficha na farmácia, ficando gravados todos os medicamentos cedidos a esse cidadão no seu histórico, contribuindo para a diminuição de erros associados à dispensa de medicamentos e deteção de possíveis interações farmacológicas. Uma das funcionalidades mais importantes é o acesso a todo um conjunto de informação científica acerca da maioria dos medicamentos dispensados durante o atendimento: indicações terapêuticas, posologia habitual, precauções, composição qualitativa e quantitativa, reações adversas, contraindicações e interações medicamentosas (referenciadas por cores consoante a gravidade da interação). As vendas suspensas e registos de observações/alertas sobre o utente (por exemplo, alergias e reações adversas prévias) também são realizadas neste programa informático.

O Sifarma-atendimento, é uma implementação recente, e como o próprio nome diz, é o programa informático maioritariamente usado para o atendimento. Este sistema informático ainda se encontra a ser desenvolvido pela empresa *Glintt*®, pelo que não possui tantas funcionalidades como o Sifarma 2000. No Sifarma-atendimento, também é possível alterar os stocks máximos e/ou mínimos, ter acesso a toda a informação

científica disponível do medicamento em questão tal e qual como no programa mais antigo e da sua logística. Em termos de encomendas, o novo Sifarma apenas permite realizar encomendas instantâneas e o processo de reserva de medicamentos é mais simples e mais útil. Uma das grandes vantagens, prende-se ao facto de mesmo no ato de pagamento do utente, podermos retroceder ou cancelar a dispensa em curso, enquanto no Sifarma 2000 chegando ao ato de pagamento, se o utente decidir que já não quer levar algum medicamento, temos de terminar a dispensa, e posteriormente anular e voltar a realizar tudo novamente. Uma das desvantagens deste *software* no atendimento é quando existem erros de comunicação no Cartão Saúda, tornando o atendimento mais demorado. Ambos os sistemas, obrigam a uma dupla verificação da medicação cedida, evitando erros na sua dispensa.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de trabalhar com ambos os programas informáticos e experienciar todas as funcionalidades que estes sistemas apresentam.

5. Impacto do vírus SARS-CoV-2 na Farmácia Comunitária

A crise pandémica causada pelo vírus SARS-CoV-2 e todas as medidas de combate à propagação do mesmo obrigaram as farmácias a implementar novas rotinas. Na Farmácia Vitória foram disponibilizadas máscaras a todos os colaboradores, sendo obrigatório o uso desta dentro da farmácia. A equipa podia optar por usar apenas uma máscara KN95 ou por usar duas máscaras cirúrgicas. Todos os balcões de atendimento foram adaptados com paneis de acrílico e devido à proximidade entre dois balcões, de forma a cumprir com as medidas de distanciamento, começou-se a utilizar apenas 5 e não os 6 balcões de atendimento. Foram também colocados dois dispensadores de álcool-gel na farmácia para os utentes efetuarem a desinfeção frequente das mãos e os colaboradores tinham à sua disposição borrifadores de álcool-gel, de forma a desinfetar o balcão e as mãos sempre que terminavam um atendimento. Durante este período, a Farmácia suspendeu a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, e a utilização de um dispensador de água que estava acessível aos utentes.
No entanto, os hábitos de consumo dos utentes também mudaram e a venda de máscaras, luvas, álcool-gel e testes rápidos de antigénio para deteção da COVID-19 passou a ser uma constante, no qual a farmácia soube responder da melhor forma possível.

Apesar deste período mais incerto, ficou provado, mais uma vez, a enorme capacidade de adaptação da farmácia comunitária e da comunidade farmacêutica, respondendo sempre à altura das necessidades dos utentes, reforçando a sua confiança na profissão.

6. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento, armazenamento e gestão de stocks são atividades fulcrais para a sustentabilidade da farmácia a nível económico e para a satisfação das necessidades dos utentes em tempo útil.

O meu estágio foi iniciado na área de aprovisionamento, ao colaborar na receção de encomendas e realização de devoluções. Este período permitiu-me começar a associar os nomes comerciais aos princípios ativos, bem como conhecer os medicamentos e produtos de saúde com maior dispensa e preferência dos utentes da Farmácia Vitória.

6.1 Fornecedores

Na Farmácia Vitória, as encomendas podem ser efetuadas de duas formas: diretamente aos laboratórios ou a distribuidores grossistas. A escolha assumida em cada produto e a seleção dos fornecedores tem em conta diversos fatores, tais como: a disponibilidade de produtos, os preços praticados, a qualidade da distribuição e transporte, as condições de pagamento e os descontos oferecidos.

A aquisição direta aos laboratórios permite adquirir medicamentos e outros produtos de saúde em grandes quantidades, com custos mais favoráveis, gerando margens mais rentáveis para a farmácia. Este tipo de aquisição tem de ser sempre bem ponderada, sendo avaliados fatores como a rotatividade do produto, a sazonalidade ou a publicidade na comunicação social, de forma a evitar excessos de stock e que o produto ultrapasse o seu prazo de validade.

A distribuição grossista continua a ser a estratégia preferida, pois apresenta maior flexibilidade e rapidez de entrega (devido à maior proximidade com o armazém), sendo as encomendas efetuadas diariamente. Estas encomendas revelam uma enorme importância para o bom funcionamento da farmácia, pelo que esta deve ter parceria com mais de um fornecedor para evitar ruturas de stock.

A Farmácia Vitória possui parceria com a Alliance Healthcare e com a Plural + Udifar, sendo esta última, o principal fornecedor. Ambas costumam realizar duas entregas todos

os dias úteis, sendo a Plural + Udifar entre as 9h30/10h e as 14h30/15h, e a Alliance Healthcare às 9h e às 13h45. Estes distribuidores permitem a reposição diária de medicamentos, sendo possível obter no próprio dia medicamentos em rutura de stock. A escolha dos fornecedores depende dos preços de venda, das horas de entrega, dos descontos fornecidos e das condições comerciais.

Normalmente, estes fornecedores são suficientes para colmatar as necessidades diárias da farmácia, mas sempre que um utente demonstre urgência em obter um medicamento e não seja possível ser adquirido a um dos fornecedores referidos, ou porque se encontra esgotado, ou porque não seja possível adquiri-lo a tempo, uma das soluções é verificar a disponibilidade do produto em falta nas farmácias próximas e ser adquirido nestas, para satisfazer a necessidade do utente.

6.2 Realização de Encomendas

As encomendas aos distribuidores grossistas são realizadas, maioritariamente, com o auxílio do programa informático Sifarma 2000. Cada medicamento ou produto de saúde tem a sua própria ficha, onde se pode aceder informações, como o Código Nacional do Produto (CNP), o preço de venda, a sua logística (histórico de compras e vendas) e o stock mínimo e máximo. Os stocks são definidos conforme o perfil dos clientes da farmácia, os hábitos de prescrição dos médicos da região e a sazonalidade de venda dos produtos. Existem três tipos de encomendas: as encomendas diárias, as encomendas instantâneas e as encomendas por via verde.

As encomendas diárias são baseadas pelo stock mínimo e máximo de cada produto, previamente definidos pela equipa. Sendo assim, quando o stock mínimo de um certo produto é atingido ou ultrapassado, o *software* cria uma proposta de encomenda, ao fornecedor preferencial, com o número de unidades necessários para restabelecer o stock máximo. Esta lista é gerada ao longo do dia e na hora de efetuar a encomenda, é verificada por um elemento da equipa que confirma a necessidade de compra de determinado produto, respetiva quantidade e fornecedor. Após analisada a proposta de encomenda e realizadas as respetivas alterações, é processado o envio eletrónico ao fornecedor, através do Sifarma 2000. As encomendas diárias são efetuadas duas vezes por dia, ao final da manhã e ao final de tarde, tanto à Plural como à Alliance Healthcare (se necessário). As encomendas são efetuadas até determinada hora (estabelecida por cada fornecedor), ou seja, se uma encomenda diária realizada da parte da manhã for

enviada após a hora que o fornecedor processa a encomenda no armazém, esta já não virá na tarde do próprio dia, mas sim no dia seguinte de manhã.

As encomendas instantâneas são normalmente realizadas durante o atendimento, quando o utente no ato de dispensa solicita um medicamento ou produto de saúde que a farmácia não apresenta no stock habitual ou não está disponível no momento no seu stock. Este tipo de encomendas pode ser realizado tanto no Sifarma 2000 como no Sifarma-Atendimento. É selecionado um dos fornecedores (Plural e Alliance Healthcare) tendo em conta a disponibilidade do produto no mercado (se se encontra esgotado ou não), o custo e a necessidade do utente (se este prefere adquiri-lo mais rápido possível). Ao realizar esta encomenda, é possível dar ao utente a data e hora prevista da entrega do produto e o preço (no caso de ser MNSRM). Quando se realiza este tipo de encomenda, é costume associar o nome do utente, criando-se uma reserva. As reservas podem ser pagas no ato de encomenda ou no ato de entrega, sendo que se a pessoa em questão optar por uma reserva faturada, é fornecido no final do atendimento um comprovativo de reserva com o nome da pessoa, contacto, produtos e respetivas quantidades. No caso de ser realizada uma reserva não faturada, é inserida uma observação na ficha do produto com o nome e contacto do utente, para na receção de encomendas o produto ficar de parte dos restantes medicamentos, aquando armazenados. Por último, estas encomendas também podem ser efetuadas por telefone para a obtenção de produtos mais específicos, como dispositivos médicos personalizados (por exemplo, meias de compressão), entre outros.

As encomendas por Via Verde, permitem encomendar medicamentos que apresentam um grande risco de se esgotarem e com reduzida disponibilidade no mercado. Este tipo de encomendas só é realizado quando o produto está a ser dispensado, sendo necessário o número da receita médica. Destaco que não se podem encomendar mais de 2 unidades de cada referência por receita. Durante o meu estágio, esta funcionalidade era muitas vezes utilizada para adquirir medicamentos como o Jardiance® ou o Eliquis®.

Para terminar, não deixar de referir as encomendas diretas. Estas são realizadas diretamente ao delegado do laboratório, ou por e-mail, e as respetivas notas de encomenda são arquivadas num dossier próprio para tal. Quando estas encomendas são entregues, é conferida a fatura com a respetiva nota de encomenda, de modo a confirmar se está tudo conforme.

A Farmácia Vitória pertence ao Grupo Única, conseguindo melhores condições de compra e otimização dos custos. O Sifarma 2000 tem disponível a informação dos

produtos pertencentes a este grupo, destacando-os dos restantes no ato de venda (o nome aparece a azul), permitindo à Farmácia realizar opções de dispensa mais rentáveis.

6.3 Receção de Encomendas

A receção de encomendas é a introdução dos medicamentos e produtos de saúde no *software*, e é iniciada após a entrega dos produtos pelos fornecedores em baques (pequenos contentores de plástico) devidamente identificados com o armazenista de onde vêm e com a farmácia de destino, de forma a minimizar erros de troca de baques nas farmácias. Normalmente, os banques são acompanhados das faturas ou guias de remessa das respetivas encomendas, sendo que estas podem ser impressas no site do armazenista, caso não se encontre nos baques. Na fatura encontra-se descrita toda a informação que permite certificar que os produtos são realmente aqueles encomendados, incluindo a identificação da farmácia e respetiva morada, a identificação do fornecedor, a data de faturação e respetivo código da fatura (podendo ser lido ou não, dependendo do fornecedor), a designação dos produtos (código do produto, nome comercial, tamanho de embalagem e dosagem), o lote, o prazo de validade, a quantidade pretendida, a quantidade enviada, as bonificações, o Preço de Venda ao Público (PVP), Preço de Venda à Farmácia (PVF), desconto, o Imposto sobre o Valor Acrescentado (IVA) e o valor total da fatura com e sem IVA. Os MNSRM não apresentam PVP, pois este é estipulado pela farmácia.

Os baques são primeiramente abertos e separados pelas respetivas faturas. De seguida, é verificado a presença de produtos termolábeis. Estes vêm acondicionados no interior de caixas de esferovite com placas refrigeradas, de forma a que a sua estabilidade não seja comprometida durante o seu transporte. Caso se confirme a presença destes, são transportados de imediato para o frigorífico, registando-se a quantidade, validade e PVP de cada um, para posteriormente ser inserido durante a receção de encomendas.

A receção dos produtos é realizada através do Sifarma 2000 na secção "receção de encomendas", selecionando-se a proposta de encomenda enviada ao fornecedor. No caso de uma fatura apresentar mais que um número de encomenda, é feita a seleção de todas as referências que a guia de remessa apresenta e é selecionado a opção "agrupar". O *software* gera uma nova referência de encomenda, sendo posteriormente redigida na própria fatura pelo colaborador. De seguida, são inseridos o número de fatura/guia de remessa e o valor total da encomenda, e é iniciado o registo dos produtos um a um,

através da leitura ótica, preferencialmente por *QR-Code*, ou pelo código de barras, quando este não se encontra disponível.

No decorrer do registo, é verificado o estado de conservação das embalagens e confirma-se se a validade inserida automaticamente pelo sistema está correta. Caso o prazo de validade seja inferior ao do stock existente, ou se o stock do produto for zero, a validade é atualizada no sistema com a que consta no produto recebido. Terminada a leitura de todos os produtos, é confirmado se a quantidade de unidades rececionadas corresponde ao número de unidades faturadas, e são conferidos os PVF, os descontos sobre o PVF e os PVP em vigor. Se o PVP for diferente e não existir nenhum produto em stock, este é atualizado de imediato. Caso ainda exista algum medicamento na farmácia sem o PVP atualizado, as embalagens com o novo PVP são sinalizadas, como alerta no momento da dispensa, de forma que sejam primeiramente dispensados os medicamentos com o PVP antigo.

Quanto aos MNSRM, o PVP é calculado tendo em conta o PVF, o IVA e as margens de comercialização praticadas na farmácia. Sempre que o PVF de algum destes produtos for diferente dos praticados até à data, é atualizado o preço, calculando-se um novo PVP, sendo depois etiquetados. Cada etiqueta é constituída pelo nome do produto, pelo código de barras, pelo CNP, pelo PVP e pelo IVA.

Antes de a receção ser finalizada, é conferido o valor obtido no Sifarma 2000 com o valor debitado na encomenda, devendo estes dois parâmetros estar em conformidade. Após garantida a conformidade de todos os parâmetros mencionados, é finalizada a receção da encomenda. Os produtos em falta são transferidos para outro fornecedor, de forma a minimizar ruturas de stock. Todos os MNSRM e produtos de saúde que não têm preço inscrito na cartonagem são etiquetados e no final o colaborador responsável pela receção deve assinar a fatura e arquivar no respetivo local.

Se a embalagem de um produto estiver danificada ou caso tenha existido algum erro no pedido de determinado medicamento, este é colocado de parte para ser devolvido. Ao se constatar que algum dos produtos faturados não foi rececionado, é realizada uma reclamação ao fornecedor, para que seja emitida uma nota de crédito ou para que o produto seja enviado.

Para a receção de matérias-primas, estas são acompanhadas do respetivo boletim de análise, sendo verificado e arquivado, com o nome do fornecedor, número de fatura e data.

Para as encomendas efetuadas por contacto telefónico ou diretamente aos laboratórios, é necessário criar uma encomenda manual no sistema informático, na secção "gestão de encomendas". É gerada uma referência de encomenda pelo programa, disponível no separador "receção de encomendas", e procede-se à receção como descrito anteriormente.

A receção de encomendas foi umas das áreas onde pude ter uma participação bastante ativa e permitiu-me perceber a importância da boa organização deste processo no correto funcionamento da farmácia.

6.4 Armazenamento

Após finalizada a receção de encomendas, segue-se o armazenamento de todos os produtos rececionados no devido local. Os medicamentos são transportados em caixas próprias da zona de receção até ao armazém, e são arrumados tendo em conta a validade, aplicando-se o princípio FEFO ("*First Expire, First Out*"). Este princípio garante que os medicamentos e produtos de saúde com prazo de validade mais curta sejam os primeiros a serem dispensados. O armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde são realizados em diversos locais distintos: no frigorífico, num armário com gavetas deslizantes, nos lineares e gôndolas.

No frigorífico são guardados por ordem alfabética, todos os produtos termolábeis de forma a que seja assegurada a sua estabilidade, tais como insulinas, certos colírios, vacinas e análogos do *glucagon-like peptideo-1*.

Os MSRM são armazenados em armários próprios com gavetas deslizantes e são organizados por ordem alfabética do nome comercial e DCI no caso dos medicamentos genéricos (alguns MNSRM também são aqui armazenados). O armazenamento também é realizado consoante a forma farmacêutica. Os comprimidos/cápsulas, as pomadas/cremes/géis, as emulsões cutâneas, os produtos oftálmicos, os pós/grânulos, as ampolas bebíveis e os xaropes são armazenados em secções separadas, facilitando a procura da medicação pretendida durante o atendimento. Na zona de acesso para o piso 1, estão colocadas prateleiras com diversos suplementos, gotas orais, medicamentos destinados à via nasal, auricular e dispositivos de inalação, organizados também por ordem alfabética. Não queria deixar de destacar um pequeno armário presente nesta área, destinado para a arrumação das "reservas pagas" e outro para as "reservas não pagas". As reservas faturadas encontram-se organizadas por numeração, sendo o

número atribuído conforme a disponibilidade nas gavetas e com o auxílio de um computador que se encontra nesta zona.

Na zona de atendimento estão armazenados os MNSRM em lineares, juntamente com os produtos de dermocosmética e de higiene corporal, medicamentos de uso veterinário, produtos infantis e de puericultura e suplementos alimentares. A disposição destes produtos varia conforme a sazonalidade.

Os Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) estão arrumados num cofre com dupla fechadura.

6.5 Controlo dos Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade numa farmácia é fundamental para a dispensa de produtos de forma segura e eficaz. Através de um controlo rigoroso é garantida a estabilidade física, química e microbiológica dos medicamentos e produtos de saúde.

Este controlo começa aquando da receção de encomendas. Uma correta verificação e inserção do prazo de validade no Sifarma 2000, é essencial para garantir a eficiência e rigor deste processo. Mensalmente, com o auxílio deste programa, é emitida uma listagem de medicamentos e produtos de saúde cujo prazo de validade está perto de terminar. O intervalo de tempo é definido pelo colaborador responsável por esta tarefa, sendo que este pode ser modificado. A listagem impressa é constituída pelo CNP e designação do produto, pelo stock na farmácia e pelo prazo de validade, tendo um espaço onde é possível corrigir o prazo de validade caso esteja incorreto. A partir desta listagem procede-se à verificação física de todos os produtos que nela constam, confirmando-se a validade e o número de unidades que se encontram perto do final de validade. Como também é verificada o número de embalagens durante o processo, é possível realizar-se um controlo de stock destes produtos, corrigindo-se algum erro de stock, se existir. Caso sejam detetadas discrepâncias, o Sifarma 2000 é atualizado com as quantidades e prazos de validade reais.

Os medicamentos e os produtos de saúde no qual a validade seja correspondente à validade inscrita na listagem são separados dos restantes. Os MSRM são assinalados como prioritários, de forma que sejam cedidos primeiramente no ato de dispensa, caso o regime posológico do utente em questão o permita. Os MNSRM são colocados numa prateleira no armazém própria, denominada como “VIP”, para os colaboradores se

relembrarem que devem priorizar a sua venda, tendo sempre em conta a duração da terapêutica.

Se estes produtos não forem dispensados antes da validade expirar, são recolhidos e devolvidos ao fornecedor à qual foram adquiridos. Caso os fornecedores aceitem a devolução, é emitida uma nota de crédito ou é efetuada a troca por produtos com um prazo de validade superior.

Durante o meu estágio curricular, tive a oportunidade de emitir uma listagem de validades e proceder à sua verificação.

6.6 Gestão de Devoluções

As devoluções de medicamentos ou produtos de saúde podem ser motivadas pela receção de embalagens danificadas, erros no pedido, produtos em término de validade, produtos não encomendados, por um preço de faturação superior ao estipulado e por pedidos de recolha voluntária/obrigatória por parte de autoridades competentes, como a INFARMED, titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou fornecedores. Nesta última situação, são enviadas circulares informativas pela entidade competente, com toda a informação necessária para o procedimento da recolha.

As devoluções são realizadas através do *software* Sifarma 2000, no separador "gestão de encomendas", seguido da secção "gestão de devoluções". Ao prosseguirmos, é necessário identificar o fornecedor onde se adquiriu o produto, a data e hora da guia de transporte, o produto em questão e respetivo CNP, a quantidade, o preço faturado, o prazo de validade, o motivo de devolução, a origem (número da fatura) e indicar o objetivo da devolução (troca de produto, recolha obrigatória ou crédito).

Preenchido todos estes parâmetros, é emitida uma nota de devolução através do Sifarma 2000, sendo posteriormente impressa em triplicado e todas as cópias são carimbadas e assinadas pelo colaborador que realizou a devolução. Os produtos a devolver são devidamente acondicionados, juntamente com o documento original e duplicado da nota de devolução. O triplicado é colocado de parte, para posteriormente ser assinado pelo distribuidor, ficando arquivado na farmácia.

A nota de devolução é avaliada pelo fornecedor, podendo ser deferida ou indeferida. Caso seja aprovada, a regularização é efetuada através de uma nota de crédito ou através da reposição de um produto igual. Posteriormente, é necessário regularizar a devolução no

programa informática, na secção “regularização de devoluções”. Caso a devolução não seja aprovada, os produtos são devolvidos à farmácia, acompanhados do motivo por não terem sido aceites.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de realizar e regularizar diversas devoluções de medicamentos e produtos de saúde.

7. Dispensa de Medicamentos

A farmácia comunitária, devido à sua fácil acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no Sistema de Saúde. Os farmacêuticos enquanto profissionais que integram o sistema de saúde, devem assegurar a máxima qualidade dos serviços que prestam, sendo a principal responsabilidade assumida pelo farmacêutico, a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, promovendo o direito a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.[2]

O atendimento e dispensa de medicamentos é sem dúvida uma das maiores responsabilidades no dia-a-dia do farmacêutico. A cedência de medicamentos é o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, dispensa medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos. O farmacêutico deve promover o uso racional do medicamento, fornecendo toda a informação necessária para o uso correto, seguro e eficaz deste.[2]

Na dispensa do medicamento, o farmacêutico deve assegurar que o utente não tem dúvidas em relação às precauções com a utilização do medicamento (como deve ser tomado, duração do tratamento, precauções especiais) e reforçar por escrito ou com material de apoio apropriado, os conselhos e informação prestados por comunicação oral, promovendo a adesão à terapêutica.[2]

É essencial que o farmacêutico realize a validação da prescrição médica durante o atendimento, devendo verificar a possível existência de duplicação de doses, erros de posologia, contraindicações, interações medicamentosas, entre outros. Sempre que possível, deve ser efetuada uma revisão do processo de uso da medicação, com o objetivo de identificar problemas relacionados com a medicação.[2]

7.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM)

Os MSRM são os medicamentos que possam constituir um risco para a saúde do doente, se utilizados sem vigilância médica, ou se utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contenham substâncias cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; ou se destinem a ser administrados por via parentérica, segundo o artigo 114º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto.[14]

A dispensa deste tipo de medicamentos é efetuada consoante a apresentação de uma receita médica, tendo esta que ser posteriormente interpretada e validada por um farmacêutico. Atualmente, a prescrição de medicamentos pode ser efetuada através de receitas eletrónicas que se subdividem em materializadas ou desmaterializadas (receita sem papel), acessíveis apenas por equipamentos eletrónicos, e também através das receitas manuais, apenas utilizadas em situações excecionais.

As receitas mais prescritas, atualmente, são as receitas eletrónicas desmaterializadas. Este tipo de receitas é gerado eletronicamente e enviado por SMS para o telemóvel do utente, onde irá constar o número da receita, o código de acesso e o código de opção, necessários para aceder à receita (sendo copiados para o programa informático) ou disponibilizadas no portal SNS24. Tanto no Sifarma 2000 como no Sifarma-Atendimento, sempre que uma receita é disponibilizada via SMS, é possível imprimir um talão onde irá constar a medicação que ainda não foi dispensada e respetivo prazo de validade de prescrição. Caso o utente não possua telemóvel ou não for prático para o próprio gerir as receitas através deste método, podem ser impressas guias de tratamento, onde estão os códigos supramencionados anteriormente, que são introduzidos no *software* por leitura ótica. Estas guias de tratamento permitem o apontamento do número de medicamentos que ainda podem ser dispensados, redigir a marca ou o genérico que o utente tem preferência, observar a posologia indicada e é bastante mais fácil em termos de leitura e compreensão para o utente.

Nas receitas eletrónicas desmaterializadas, o número de embalagens para cada linha de prescrição irá depender da duração do tratamento e do tipo de apresentação. Sendo assim, os medicamentos que se encontram indicados para tratamentos de curta ou média duração, cada linha de prescrição pode conter até ao máximo de duas embalagens, com validade de sessenta dias a contar da data de emissão. Para medicamentos indicados para tratamentos de longa duração, cada linha de prescrição poderá conter até ao máximo de seis embalagens, com validade de seis meses a contar da data de emissão.[15] Para

apresentações sob a forma de embalagem unitária, cada linha de prescrição pode conter até quatro embalagens do mesmo medicamento ou doze, no caso de tratamentos prolongados.[15] Umas das principais vantagens deste tipo de prescrição é permitir que os medicamentos sejam adquiridos consoante as necessidades do utente, não tendo que ser todos adquiridos de uma vez, desde que a linha de prescrição se encontre dentro do prazo de validade para aquisição. Porém, uma desvantagem deste tipo de receitas, é a quantidade de embalagens sujeitas a uma dispensa única, podendo originar ruturas de stock nas farmácias. De forma a evitar estas ruturas de stock, sobretudo dos medicamentos com maior dificuldade de aquisição no mercado, só podem ser cedidas até duas embalagens de medicamentos similares ou até quatro embalagens de medicamentos similares em dose unitária, num mês, para cada utente.[15] É permitido dispensarem-se quantidades superiores de medicamentos em determinadas circunstâncias, devendo ser justificadas pela farmácia com uma das seguintes situações: a quantidade de embalagens para cumprir posologia ser superior aos máximos apresentados; extravio, perda ou roubo de medicamentos; dificuldade de deslocação à farmácia: ausência prolongada do país.[15]

Nas receitas eletrónicas materializadas, estas são inseridas no sistema informático através da leitura ótica dos códigos (número da receita e código de acesso), facilitando o processo de seleção e cedência dos medicamentos, mas mais importante, minimizando os erros de dispensa em comparação com as receitas manuais. Mesmo assim, estas receitas são cada vez menos utilizadas.

As receitas eletrónicas (materializadas e desmaterializadas) devem conter os seguintes elementos, para que sejam consideradas válidas: número da receita; identificação do médico prescritor, incluindo o contacto telefónico, número de cédula profissional e especialidade, se aplicável; local de prescrição; nome e número de utente; entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país, se aplicável; referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos (a letra "R" caso a prescrição se destine a um pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação, letra "O" caso se destine a um utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função da patologia, sendo obrigatório a menção do despacho que consagra o respetivo regime); DCI da substância ativa; dosagem, forma farmacêutica, apresentação e número de embalagens; denominação comercial do medicamento se aplicável; posologia e duração do tratamento; código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos ou outro código oficial identificador do produto, se aplicável; data de prescrição; assinatura do prescritor (digital para receitas desmaterializadas, e manuscrita para receitas materializadas).[15] A prescrição de

medicamentos por denominação comercial só pode ser realizada nas seguintes situações: se o princípio ativo não apresentar medicamento genérico, se o medicamento genérico não for comparticipado, ou se for indicada pelo prescritor uma das seguintes justificações: medicamento de margem ou índice terapêutico estreito, assinalado na receita com "Exceção a) do nº3 do artigo 6º"; reação adversa previamente reportada a outros medicamentos com a mesma substância ativa, assinalado na receita com "Exceção b) do nº3 do artigo 6º"; prescrição destinada a assegurar a continuidade de um tratamento com duração superior a vinte e oito dias, assinalado na receita com "Exceção c) do nº3 do artigo 6º". [15,16]

De forma a minimizar a ocorrência de fraude e a permitir um controlo rigoroso da despesa do Sistema Nacional de Saúde (SNS) relativamente a medicamentos e produtos de saúde comparticipados pelo Estado, tenciona-se que as receitas manuais sejam eliminadas progressivamente.[16] Sendo assim, as prescrições de medicamentos através de receitas manuais apenas são efetuadas em situações excecionais tais como: falência do sistema informático; inadaptação do prescritor aos sistemas de informação e prescrição eletrónica, previamente confirmada e validada pela respetiva ordem profissional; indisponibilidade de prescrição através de dispositivos móveis, nas situações de prescrição em que o utente não tenha possibilidade de receber a prescrição materializada ou desmaterializada; e outras situações até um máximo de 40 receitas médicas por mês.[16] Para além dos elementos anteriormente mencionados para as receitas eletrónicas, nas receitas manuais também têm de estar incluídos os seguintes constituintes: vinheta identificativa do local de prescrição (se aplicável), vinheta identificativa do médico prescritor e identificação da exceção legal que motivou a utilização da receita manual. É importante realizar-se uma análise atenta e cuidadosa deste tipo de receitas e comprovar se todos os elementos acima mencionados estão incluídos, de forma a que estas não corram o risco de serem invalidadas.[16]

Na receita manual e na receita eletrónica materializada, é obrigatório a colocação da data de emissão, sendo sempre aferida no momento de dispensa. Habitualmente, estas prescrições têm uma validade de trinta dias seguidos, a partir da data de emissão, com a exceção das receitas eletrónicas materializadas renováveis. Estas podem conter até 3 vias, estando indicadas como "1º via", "2º via" e "3º via", tendo um prazo de seis meses. É importante realçar que tanto numa receita manual como uma eletrónica materializada não é possível constarem medicamentos classificados como estupefacientes ou psicotrópicos em simultâneo com outros medicamentos ou produtos de saúde.[16] Neste tipo de receitas, o médico prescritor pode não especificar a apresentação da embalagem na prescrição, pelo que nestas situações o farmacêutico só deve dispensar a embalagem

comparticipada de menor apresentação disponível no mercado.[15] No decorrer da interpretação e validação das receitas manuais é ainda necessário verificar a presença de caligrafias diferentes, rasuras e utilização de lápis ou canetas de cor diferentes, sendo todos estes, motivos para a não comparticipação das receitas.

Nas receitas manuais ou eletrónicas materializadas, apenas podem ser prescritos até quatro medicamentos distintos, num total de quatro embalagens por receita, não podendo ser prescritas mais de duas embalagens por medicamento. No caso dos medicamentos que se apresentam sob forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até quatro embalagens.[16] Nestes dois tipos de receita, os medicamentos têm de ser sempre dispensados num único momento, de modo que as receitas permaneçam arquivadas na farmácia para efeitos de comparticipação, tendo esta informação de ser transmitida ao utente.

Após a validação da prescrição, é iniciada a dispensa de medicamentos através do programa informático Sifarma (Atendimento e 2000) no separador "com comparticipação". Para as receitas eletrónicas, realiza-se a leitura ótica do número da receita e do código de acesso, enquanto na prescrição manual é efetuada a leitura do número da receita e vinheta do médico prescritor. No primeiro caso, as linhas de prescrição de cada medicamento são inseridas automaticamente no *software*, e no segundo caso, é necessário inserir manualmente os medicamentos que foram prescritos e o plano de comparticipação, seguido do número de utente do SNS. De seguida, o farmacêutico deve informar o utente acerca do preço mais baixo do medicamento prescrito e questionar o utente acerca da sua preferência, se este prefere a marca ou o genérico. A farmácia deve ter disponível pelo menos três medicamentos com a mesma substância ativa, dosagem e forma farmacêutica de entre os cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo.[16] Independentemente da receita apresentada pelo utente, é realizada a verificação de todos os medicamentos dispensados através da leitura ótica dos respetivos *QR-codes* ou código de barras, de forma que seja garantida que todos os produtos dispensados são efetivamente os medicamentos prescritos pelo médico.

A seguir à dispensa dos medicamentos, é impresso no verso das receitas manuais e eletrónicas materializadas as seguintes informações: número de registo dos medicamentos em carateres e código de barras, quantidade fornecida, preço total de cada medicamento, valor total da receita, encargo do utente em valor, por medicamento e respetivo total, comparticipação do Estado e data da dispensa. O utente deve assinar o verso da receita, para comprovar que lhe foram dispensados os medicamentos, e o

profissional de saúde que realizou a dispensa deve também assinar, seguido da data de dispensa e carimbo da farmácia.[15]

Durante a validação da prescrição, o farmacêutico deve avaliar se a medicação está de acordo com a situação clínica do utente, e se este está a par ou compreendeu o motivo de ir realizar tal medicação. Deve ser ainda verificado se não existem interações, contraindicações ou erros de posologia. No caso de ser detetada alguma incoerência, ou seja, necessário um esclarecimento adicional, o farmacêutico deve contactar o médico prescritor.

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de ver e dispensar todos os tipos de receitas médicas, e conhecer as limitações de cada uma. Questionei sempre ao utente se se tratava de uma terapêutica nova ou não, a sua preferência em relação ao medicamento e sempre que possível, informei o utente sobre a terapêutica instituída acerca do seu mecanismo de ação, o modo de administração, posologia e precauções a ter, duração do tratamento, e possíveis reações adversas e interações medicamentosas. Procurei sempre esclarecer todas as dúvidas do utente e acima de tudo, promover o uso seguro e racional do medicamente. Utilizei por diversas vezes as etiquetas de posologia, de forma a reforçar a comunicação oral. Tive a oportunidade de utilizar pictogramas para utentes analfabetos, mas deparei-me que estas mesmo assim são algo confusas para estes utentes. A minha solução passou por desenhar vários relógios a marcar uma possível hora da administração do(s) medicamento(s), de forma a orientar o utente e a promover a sua adesão à terapêutica.

7.1.1 Dispensa de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP)

São classificados como MEP todos os medicamentos que incluam substâncias compreendidas nas Tabela I e II anexas ao Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro e no ponto 1 do artigo 86º do Decreto-Regulamentar nº61/94, de 12 de outubro.[17,18] Devido a estes medicamentos possuírem um elevado risco de abuso medicamentoso, de criar toxicodependência e serem usados para fins ilícitos, são sujeitos a um controlo bastante rígido em todo o circuito do medicamento.

No ato de dispensa, tanto no Sifarma 2000 como no Sifarma-Atendimento, estes medicamentos aparecem com o símbolo "PSI", distinguindo-se dos outros medicamentos. Antes de se proceder à leitura ótica dos medicamentos, ambos os sistemas remetem para um menu de preenchimento obrigatório, onde é requerido a

identificação do utente e do adquirente, tendo este último que apresentar sempre o seu cartão de cidadão. É necessário preencher os seguintes dados: nome e morada do utente, bem como, o nome, morada, data de nascimento, idade, número e data de validade do bilhete de identidade, cartão de cidadão ou carta de condução do adquirente.[15] Se o utente e/ou adquirente já disponham de ficha no programa informático, estes dados já se encontram preenchidos com a exceção da data de validade do documento de identificação, sendo necessário apresentar sempre este, de forma a preencher-se a data de validade e a confirmar os restantes dados. Ficam ainda registadas as informações relativas ao médico prescritor, a identificação da prescrição através do número de prescrição, a identificação da farmácia, a identificação do medicamento e quantidade dispensada e por último, a data de dispensa.[15] Todos estes dados supramencionados são emitidos após a conclusão da dispensa sobre a forma de um talão designado como "Documento de psicotrópicos", onde consta também o número sequencial de registo do psicotrópico e o nome do colaborador que realizou a dispensa. Caso a prescrição seja efetuada sob a forma de receita manual ou eletrónica materializada, é realizada uma fotocópia da prescrição, sendo esta anexada ao talão comprovativo de dispensa de MEP. Estes talões e fotocópias das receitas caso se trate de receitais manuais ou eletrónicas materializadas, são arquivados na farmácia durante um período de três anos.[15] Por norma, este talão deve ser assinado pelo adquirente, mas atualmente devido à pandemia provocada pelo COVID-19, o colaborador responsável pela dispensa assina pelo utente.

Mensalmente, são verificados todos os Documentos de Psicotrópicos, para garantir que todas as informações referidas anteriormente estejam corretamente preenchidas e válidas. Posteriormente, é enviado por e-mail ao INFARMED, o registo de entradas e saídas mensal gerado pelo Sifarma, onde constam os medicamentos dispensados, dados dos utentes, dados dos adquirentes, identificação do médico prescritor, e cópia frente e verso das receitas manuais e eletrónica materializada. Anualmente, até final do mês de janeiro de cada ano, é enviado um documento onde se encontra registado todas as entradas e saídas de MEP e o registo de entradas de benzodiazepinas, no ano anterior, para a mesma entidade.[19]

7.1.2 Regimes de Comparticipação

De forma a garantir o acesso ao medicamento aos utentes, em especial às pessoas com menos recursos económicos, uma percentagem do PVP de muitos MSRM prescritos aos beneficiários do SNS e de outros subsistemas públicos de saúde é suportada pelo Estado.[20] A comparticipação por parte do Estado é definida como uma percentagem do

PVP do medicamento, dependendo do regime de comparticipação em causa. Sendo assim, o utente apenas paga uma parte do PVP do medicamente e o restante é posteriormente reembolsado à farmácia pelo organismo de comparticipação.[21] Atualmente, a comparticipação de medicamentos por parte do Estado Português compreende o regime geral e o regime excecional de comparticipação. No regime geral de comparticipação a percentagem do PVP paga pelo Estado encontra-se subdividida em quatro escalões, conforme a classificação farmacoterapêutica do medicamento, determinada pela Portaria nº 195-D/2015, de 30 de julho.[15,22] Os regimes excecionais de comparticipação aplicam-se a beneficiários específicos, normalmente pensionistas; patologias, como a psoríase, lúpus, doença inflamatória intestinal; e grupos especiais de utentes como os Pensionistas Industriais dos Lanifícios, nos termos estabelecidos em portaria.[23]

Na Farmácia Vitória, a maioria das comparticipações são asseguradas pelo SNS, tanto em regime normal (plano 01) como em regime excecionais, como o plano 48 (SNS-Pensionistas).

Existem ainda outras entidades de comparticipação, para além do SNS, em regime de sistema próprio ou em regime de subsistema, geralmente associados à atividade profissional do doente, contribuindo com uma comparticipação adicional aos medicamentos. Os subsistemas de comparticipação mais frequentes na Farmácia Vitória são o Serviço de Assistência Médico Social do Sindicato dos Bancários do Sul e Ilhas (SAMS), Caixa Geral de Depósitos (CGD), as Energias de Portugal (Sãvida) e dos Correios de Portugal (Médis-CTT). Nestas situações, o utente em questão deve apresentar sempre o cartão de beneficiário válido, para que, após a seleção da entidade complementar no *software*, possa ser lido/registado o número de cartão do beneficiário. No caso de se tratar de uma receita manual ou eletrónica materializada, deve ser efetuada uma impressão da mesma, acompanhada de uma cópia do cartão identificativo do subsistema, no verso da impressão. A receita original é enviada para a Administração Regional de Saúde (ARS), de forma a obter-se a comparticipação do SNS e a cópia é enviada para a ANF que obtém a comparticipação da entidade responsável e a reembolsa à farmácia.

7.2 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica em Urgência

Muitas vezes os utentes podem esquecer-se de ir à consulta com o médico ou deixar passar o prazo de validade da prescrição de determinados medicamentos. De forma a que o utente não fique sem essa medicação essencial para o seu dia-a-dia, a farmácia cede a medicação sob a forma de "venda suspensa". O farmacêutico e/ou técnico de farmácia, primeiramente, tenta perceber o motivo pelo qual o utente necessita de certo medicamento, acedendo posteriormente à ficha do utente em questão. O farmacêutico acede ao histórico de medicação no separador "devolução" e começa por certificar se já é usual o utente realizar a medicação pedida, correlacionando a seguir, a história do utente com as datas de dispensa outrora efetuadas. É assegurado a cedência do fármaco na dosagem e forma farmacêutica correta. Se o utente pedir um medicamento que não se encontre no seu perfil farmacoterapêutico ou pedir uma dosagem diferente da habitual desse mesmo, não lhe é fornecido.

No final do ato de dispensa, é impresso um comprovativo no qual é necessário trazer receita posteriormente. Tanto o Sifarma 2000 como o Sifarma-Atendimento, após realização de venda suspensa, alertam o farmacêutico sempre que este acede à ficha do utente em questão com um símbolo vermelho caraterístico. A situação é regularizada assim que o utente apresente a prescrição médica com o medicamento "emprestado", na dosagem, forma farmacêutica e apresentação corretas.

7.3 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM)

Como o próprio nome indica, os MNSRM abrangem um conjunto de medicamentos que podem ser indicados sem prescrição médica, ora por indicação farmacêutica ora a pedido do utente, normalmente para problemas de saúde de caráter não grave, autolimitante, de curta duração e que não apresentem relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde.[2]

Seja por indicação farmacêutica ou por iniciativa própria do utente, o farmacêutico deve sempre avaliar a adequação da medicação relativamente à situação fisiológica, tendo em conta diversos fatores, tais como patologias previamente diagnosticadas, perfil farmacoterapêutico atual e alergias medicamentosas.[2,24] Com o avançar da tecnologia ano após ano e com toda a informação atualmente acessível ao utente, a automedicação é uma prática cada vez mais comum e cabe ao farmacêutico transformar o ato de

automedicação num ato de indicação farmacêutica, alertar e ceder todas as informações necessárias, promovendo sempre o uso racional do medicamento, embora o perfil de segurança dos MNSRM sejam na teoria mais favoráveis que nos MSRM.

Primeiramente, o farmacêutico deve inquirir o utente de forma que consiga reunir o máximo de informação possível, questionando-o sobre os possíveis sintomas que apresenta e a duração destes, se se trata de algo recorrente ou se é a primeira vez, a existência de outras patologias, o seu perfil farmacoterapêutico e se sim, neste caso, questionar se começou a tomar algum medicamento mais recentemente, entre outras perguntas. Consoante a história clínica do utente, cabe ao farmacêutico reconhecer as situações clínicas passíveis de automedicação, conforme descritas no anexo do Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho, de forma que esteja apto a distinguir entre casos ligeiros e situações que devem ser referenciadas ao médico.[24] Caso o farmacêutico reconheça que não se trata de uma situação de referenciação ao médico, deve aconselhar o(s) medicamento(s) e produtos de saúde que melhor se adequam às necessidades do utente. O utente deve ser informado sobre a posologia a realizar, a duração do tratamento e a forma farmacêutica do medicamento em questão. Não tão menos importante, é essencial o farmacêutico informar e reforçar medidas não farmacológicas sempre que possível para que possam auxiliar no tratamento.

Certos MNSRM podem ser distinguidos como Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF). A cedência deste grupo de medicamentos é condicionada a intervenção do farmacêutico e à aplicação de protocolos de dispensa, sendo estes cedidos se se cumprirem determinadas condições. A lista de substâncias ativas consideradas como MNSRM-EF é disponibilizada pelo INFARMED na sua página na internet, tal como indicado no Anexo I da Deliberação nº 25/CD/2015, de 18 de Fevereiro.[25,26]

No decorrer do meu estágio curricular, efetuei com regularidade, a dispensa de MNSRM e MNSRM-EF e respetivo aconselhamento farmacêutico. Tive a oportunidade de resolver e assistir a diversos casos clínicos, desde utentes com sintomas alérgicos (rinite, conjuntivite alérgica, congestão nasal), com picadas de insetos, herpes labial ou dores músculo-esqueléticas, por exemplo.

7.4 Medicamentos de Uso Veterinário

Os Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e de acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, um MUV é "toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas".[27] Para o aconselhamento de MUV é importante que o farmacêutico questione o utente acerca da espécie, peso e idade do animal, e explicar a forma correta de administração do medicamento. Devido à Farmácia Vitória ser aderente ao serviço "Espaço Animal" disponibilizado pela ANF, apresenta no seu *backoffice* contactos de diversos médicos veterinários para esclarecimento de dúvidas mais concretas.

Os MUV mais dispensados na farmácia são desparasitantes externos e internos em várias formas farmacêuticas. Os desparasitantes externos, estão disponíveis em comprimidos (Bravecto®, Simaprica®), pipetas (Frontline®, Advantage® e Advantix®) e coleiras (Seresto® e Scalibor®). Os desparasitantes internos, estão disponíveis em pastas (Strongid®) e comprimidos (Milbemax®, Tenil Vet®, Drontal®). A quantidade a administrar destes produtos tem por norma o peso do animal. Também é muito frequente a dispensa de pílulas anticoncecionais (Megcat®, Pilucat®, Piludog®, Pilusoft®), sendo que estas são sujeitas a indicação por parte do médico veterinário.

Os utentes podem também apresentar uma receita de medicina veterinária, caso o medicamento a ceder seja um MSRM. Nestas situações, é efetuada uma fotocópia da receita e arquivada juntamente com um duplicado da fatura num dossier próprio, de forma a justificar a dispensa do medicamento em questão.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de dispensar diversos MUV, mas sobretudo de aprender sobre uma área no qual não tinha muito conhecimento científico.

8. Preparação de Medicamentos

8.1 Preparação de Medicamentos Manipulados

Por vezes, são necessários medicamentos cuja forma de administração ou dosagem não está disponível no mercado. Estes tipos de medicamentos designam-se como medicamentos manipulados e são definidos segundo a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, como "qualquer fórmula magistral ou preparado oficinal preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico".[28] Embora os medicamentos manipulados sejam cada vez menos prescritos, são muito relevantes quando existe necessidade de personalização da terapêutica e muitas vezes são a última alternativa quando não existem especialidades farmacêuticas adequadas ao doente e ao problema de saúde.

Este grupo de medicamentos divide-se em preparações oficinais e em fórmulas magistrais. As preparações oficinais são preparadas segundo indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, enquanto as fórmulas magistrais são preparadas segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina.[28]

Na prescrição de medicamentos manipulados deve constar o termo "manipulado" ou a sigla "FSA" (faça segundo a arte). É realizada uma cópia da receita para posteriormente ser arquivada num dossier próprio, anexado com o comprovativo de pagamento por parte do utente. O farmacêutico deve certificar-se que o medicamento é adequado ao perfil fisiopatológico do doente e se não existe incompatibilidades entre os componentes do manipulado, intolerância às matérias-primas ou interações com o perfil farmacoterapêutico do utente.[2]

A Farmácia Vitória apresenta na sua constituição um laboratório que dispõe do equipamento mínimo obrigatório previsto pela legislação, tal como foi referido no ponto 2.3. Neste local são realizados todos os procedimentos para a preparação de um medicamento manipulado, tais como a sua elaboração, o seu acondicionamento, a rotulagem e o controlo. Todas as matérias-primas necessárias à preparação de manipulados encontram-se guardadas em armários dentro do laboratório e cada matéria-prima dispõe de um boletim de análise que garante a conformidade com as exigências mencionadas na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia.

De forma a garantir a qualidade do medicamento manipulado, é seguido um procedimento, normalmente, desenvolvido com base no FGP e na Farmacopeia Portuguesa ou Europeia. Estes procedimentos são denominados "ficha de preparação", e contêm todos os elementos requeridos na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho.[28] Nas

fichas de preparação são registadas as matérias-primas, acompanhadas dos respetivos lotes e quantidades pesadas. O procedimento presente nestas fichas deve ser rigorosamente seguido e registado passo a passo, de maneira que possa ser efetuada a reconstituição do momento de preparação. Todas as fichas de preparação e boletins analíticos ficam guardadas num dossiê próprio, pelo menos três anos, de forma a garantir a rastreabilidade dos manipulados.

No final da preparação, são realizados os ensaios de verificação de qualidade (cor, odor, aspeto, pH e quantidade a dispensar) e registados os resultados. Se estes cumprirem com as especificações do FGP e da Farmacopeia Portuguesa ou Europeia, segue-se para o passo seguinte, o acondicionamento. Uma vez realizado o acondicionamento, é altura de elaborar o rótulo do medicamento manipulado, onde devem constar as seguintes informações: nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral), fórmula do medicamento manipulado prescrito pelo médico, número de lote atribuído ao medicamento preparado, data de preparação e prazo de utilização, condições de conservação e/ou instruções especiais de utilização do medicamento (por exemplo, "uso externo" a fundo vermelho ou "agite antes de usar"), via de administração, posologia, identificação da farmácia e do diretor técnico, identificação do médico prescritor.[28] No ato de dispensa, como em qualquer outro medicamento, o farmacêutico deve fornecer toda a informação possível para o uso correto e racional do medicamento, sobretudo dar ênfase ao prazo de utilização do medicamento.

O PVP do medicamento manipulado é calculado com base na Portaria nº 769/2004, de 1 de julho, e é obtido através da soma do valor das matérias-primas sem IVA (acrescido do fator multiplicativo), do valor do material de embalagem e do valor dos honorários (dependente da forma farmacêutica, das quantidades preparadas e do fator F, valor que é atualizado anualmente), multiplicado por 1,3 e acrescido do IVA.[29] Se o manipulado em questão se encontrar na lista constante no anexo do Despacho nº 18694/2010, de 16 de dezembro, o valor obtido como PVP é sujeito a comparticipação de 30%. Esta lista é atualizada, periodicamente, pelo INFARMED.[30,31]

Embora a Farmácia Vitória esteja devidamente equipada, a preparação deste tipo de medicamentos é pouco frequente. Mesmo assim, tive a oportunidade de participar na preparação de um manipulado, uma pomada de Vaselina Salicilada a 5% (anexo 2.1).

8.2 Preparações Extemporâneas

Para além dos medicamentos manipulados, certos medicamentos apresentam baixa estabilidade na sua formulação final, sendo necessário efetuar a sua reconstituição no ato de dispensa. Estas reconstituições são designadas de preparações extemporâneas, sendo a maioria destes medicamentos antibióticos comercializados sob a forma de pó, para uso pediátrico.

A suspensão é preparada no momento da dispensa, começando-se por agitar o frasco, de modo a soltar o pó do fundo e das paredes frasco. De seguida, é adicionada água purificada conforme as especificações do fabricante (geralmente é adicionado 2/3 do volume e depois completa-se até ao traço que figura no frasco), agitando-se vigorosamente até obter-se uma mistura homogénea. Por fim, deve-se informar o utente acerca das condições de conservação do medicamento, bem como a necessidade de o frasco ser agitado antes de qualquer utilização.

Durante o meu estágio curricular, tive a oportunidade de observar e reconstituir preparações extemporâneas.

9. Outros Produtos de Saúde

Para além dos MSRM e MNSRM de uso humano, a Farmácia Vitória apresenta ainda uma enorme diversidade de produtos de saúde, entre os quais: produtos de dermocosmética e higiene corporal; dispositivos médicos; produtos dietéticos infantis e para alimentação especial; suplementos nutricionais e fitoterapêuticos. Durante o meu estágio curricular tive a oportunidade de conhecer e trabalhar com toda a gama de produtos disponíveis na farmácia e respetivas indicações, o que me permitiu adquirir novos conhecimentos e realizar um aconselhamento mais completo sempre que dispensei produtos de saúde.

9.1 Produtos de Dermocosmética e Higiene Corporal

A área da dermocosmética, é uma área em constante evolução, pelo que o farmacêutico deve procurar manter-se atualizado de todas as gamas existentes na farmácia, de forma a vir dar o melhor aconselhamento e resposta às necessidades apresentadas pelo utente.

Segundo o Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro, um produto cosmético é "qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas

partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais".[32] Estes produtos são regulados pelo INFARMED, como enunciado na legislação portuguesa a que estão sujeitos (decreto-lei anteriormente enunciado), porém, as marcas são as responsáveis por assegurar a segurança e controlo destes produtos e o cumprimento da legislação aplicável.[32]

Na Farmácia Vitória estão disponíveis uma grande variedade de marcas para bebé, mulher e homem. Estes produtos encontram-se dispostos pelos vários lineares presentes na área de atendimento ao público e qualquer utente pode ter livre acesso aos mesmos.

Algumas marcas de produtos cosméticos existentes na farmácia são: Bioderma®, Roger & Gallet®, Avène®, La Roche-Posay®, Vichy®, A-Derma®, Ducray®, Phyto®, Lierac®, Mustela®, Uriage®, Papillon®, Eucerin®, Jowaé®, Neutrogena® e ISDIN®. Dentro de cada marca encontram-se disponíveis diferentes gamas específicas para cada tipo de pele e para cada área do corpo.

Na higiene oral, estão à disposição diferentes pastas dentífricas, géis, colutórios e acessórios ortodentários. As marcas que mais se destacam são a Elgydium®, Corega®, Elugel®, Curaprox® e Paradontax®. Para a higiene íntima também estão disponíveis diversos produtos, entre os quais a Lactacyd® e Saugella®.

É importante que o farmacêutico consiga avaliar e distinguir os vários tipos de pele/cabelo, reconhecer o tipo de problema e esteja alerta para as situações que requeiram encaminhamento médico.

9.2 Produtos Dietéticos Infantis e para Alimentação Especial

Segundo o Decreto-Lei nº 74/2010 de 21 de junho, os produtos para alimentação especial diferenciam-se dos alimentos de consumo corrente devido à sua composição especial ou processos especiais de fabrico, para que sejam adequados às necessidades nutricionais de determinadas categorias de pessoas.[33] Na gama de produtos para alimentação especial, evidenciam-se os produtos dietéticos pediátricos, como os leites infantis em pó, indicados para suprimir todas as necessidades do bebé em situações em que o aleitamento materno não é possível ou não é suficiente, as farinhas lácteas para a preparação de papas e os boiões com refeições pré-preparadas. Estes produtos são

desenvolvidos em conformidade com as exigências nutricionais de cada fase de crescimento, devendo ser aconselhados em concordância com a idade e casos específicos (por exemplo: leites anticólicas, anti-regurgitação ou hipoalergénicos). As principais marcas desta classe de produtos disponíveis na Farmácia Vitória são: NAN® e Nutribén®. Também constam como produtos para alimentação especial, os alimentos dietéticos destinados a suprimir as deficiências nutricionais de idosos mais frágeis e a desnutrição de causa conhecida (doenças oncológicas, doentes ostomizados, disfagia). Não obstante, estes produtos também podem ser indicados em situações de dieta para preparação de exames, nomeadamente, a preparação intestinal para realização de colonoscopia. A Farmácia Vitória tem ao seu dispor variadas marcas deste tipo de produtos, tais como: Resource®, Meritene® e Fortimel®. Estas gamas apresentam uma enorme diversidade de produtos conforme o tipo de deficiência nutricional ou a causa da mesma, desde preparações multivitamínicas líquidas hiperproteicas e/ou hipercalóricas a papas multivitamínicas e espessantes.

9.3 Suplementos Nutricionais e Fitoterapêuticos

Os suplementos alimentares são regulados pela DGAV e são definidos como "géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas", segundo o artigo 3º do Decreto-Lei nº136/2003, de 28 de junho.[34]

Atualmente, as principais marcas de suplementos nutricionais existentes na Farmácia Vitória são: Centrum®, Advancis®, Absorvit®, Viv® (marca exclusiva das Farmácias Portuguesas) e Viterra®. Estas marcas possuem uma vasta gama de produtos conforme as necessidades dos utentes e o problema que estes apresentam, existindo suplementos específicos para as articulações, sistema imunitário, cansaço e fadiga, função psicológica e sistema nervoso, ossos, entre outros.

Os produtos fitoterapêuticos são "qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas".[35] Os suplementos fitoterapêuticos mais indicados na farmácia, são os produtos à base de arando vermelho, para o tratamento de infeções urinárias nos estadios iniciais e prevenção de recidivas,

produtos à base de extrato de valeriana, devido à sua ação sedativa e folhas de sene, para situações de obstipação.

Para o farmacêutico realizar o aconselhamento do suplemento mais adequado, deve ter em conta as necessidades do utente, o seu perfil farmacoterapêutico (devido à possibilidade de interações entre medicamentos) e as suas patologias, se existirem (devido à possibilidade de qualquer contraindicação). É importante o farmacêutico, não só informar sobre a posologia correta a realizar, como alertar o utente e dar ênfase para a necessidade de efetuar um tratamento contínuo (durante o tempo estabelecido pelo fabricante), visto que os efeitos não serão sentidos de imediato.

9.4 Dispositivos Médicos

De acordo com o novo Regulamento Europeu dos Dispositivos Médicos (UE) 2017/745, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de abril, dispositivos médicos é definido como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, implante, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser utilizado, isolada ou conjuntamente, em seres humanos, do qual o principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, apesar de que a sua função possa ser apoiada por esses meios.[36] Os dispositivos médicos podem ainda ser classificados nas seguintes classes: classe I, classe IIa, classe IIb e classe III, tendo esta classificação em conta a duração de contato do dispositivo com o corpo humano, a sua invasibilidade e potencial risco.[36]

Na Farmácia Vitória estão disponíveis diversos dispositivos médicos, destacando-se os testes de gravidez, os sacos para doentes ostomizados, lancetas e agulhas (utilizadas maioritariamente por utentes diabéticos), produtos ortopédicos (meias de compressão), dispositivos de medição (termómetros, medidores de glicémia, medidores de pressão arterial), sprays nasais destinados à lavagem das fossas nasais e material utilizado no tratamento e proteção de feridas (ligaduras, gazes, pensos).

Para finalizar, gostaria de realçar a comparticipação de alguns dispositivos médicos acima mencionados. Devido ao aumento da prevalência de Diabetes Mellitus em Portugal, o Estado comparticipa 100% do PVP na aquisição de lancetas, agulhas e seringas, e até 85% do PVP em tiras-testes, dando uma preciosa ajuda no controlo desta doença.[37] Os dispositivos médicos de apoio a doentes ostomizados também são comparticipados pelo estado, sendo esta comparticipação igual a 100% do PVP.[37]

10. Serviços de Saúde

Nos dias de hoje, a farmácia comunitária é muito mais que a dispensa de medicamentos e produtos de saúde, disponibilizando à comunidade uma grande variedade de serviços farmacêuticos e outros serviços, sempre com o objetivo de promover o bem-estar e saúde do utente. De acordo com o artigo 2º da Portaria nº1429/2007, de 2 de novembro, alterado pelo artigo 2º da Portaria nº97/2018, de 9 de abril, os serviços que podem ser prestados na farmácia são a administração de medicamentos e vacinas não incluídas no PNV, consultas de nutrição, serviços simples de enfermagem e cuidados de nível I na prevenção e tratamento do pé diabético, programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada de medicamentos.[38,39]

A Farmácia Vitória disponibiliza, atualmente, os seguintes serviços: serviço *Check* Saúde; Administração de vacinas não incluídas no PNV e de injetáveis; serviço de nutrição (Clínica e Dieta *Easyslim*); serviço de podologia; serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM); análise do índice de acidez do azeite e aconselhamento capilar. De seguida, irá ser abordado de forma geral, os serviços mais requisitados.

O Serviço *Check* Saúde engloba a medição de parâmetros fisiológicos, como a pressão arterial, e a medição de parâmetros biológicos, tais como a glicémia, o colesterol total e os triglicerídeos. Este serviço é realizado por qualquer profissional de saúde da equipa no gabinete de menor dimensão no "piso zero", sendo este uma área calma e privativa, no qual permite questionar o utente acerca das suas patologias, do seu perfil farmacoterapêutico e dos seus hábitos no dia-a-dia, perguntas relevantes na interpretação do resultado obtido. Este é sem dúvida o serviço mais requisitado pelos utentes na Farmácia Vitória, pois não só permite efetuar uma medição rápida como permite efetuar um controlo fidedigno da respetiva patologia e detetar precocemente alguma destas patologias, sendo também um serviço bastante acessível.

A medicação da pressão arterial é realizada com o auxílio de um esfigmomanómetro, enquanto a medição dos valores de colesterol total e dos triglicerídeos é efetuada no seu respetivo aparelho da Accutrend Plus®, calibrado para tal. Já a glicemia é realizada com o auxílio do aparelho medidor Freestyle Precision Neo®.

Após a realização da medição, os valores são registados no cartão de utente, um cartão no qual permite ao farmacêutico e ao utente, efetuar um melhor controlo da situação clínica. Estes valores também podem ser registados na ficha de acompanhamento no Sifarma 2000, se o respetivo utente apresentar ficha na farmácia. Após análise do

resultado, tendo em conta os valores de referência e a história clínica do utente, o profissional de saúde efetua o devido aconselhamento consoante a situação encontrada.

De acordo com o ponto 2 da Deliberação nº139/CD/2010, de 21 de outubro, alterado pela Deliberação nº145/CD/2010, de 4 de novembro, a administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no PNV apenas pode ser efetuada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos ou por enfermeiros especifica e exclusivamente contratados para esse efeito.[9,10] Este serviço é efetuado no gabinete de maior dimensão do "piso zero", estando totalmente equipado e asseguradas as condições de segurança do doente, para eventual tratamento de uma reação anafilática, de acordo com as especificações exigidas na legislação supramencionada, tal como referido na secção 2.3. A Farmácia Vitória apresenta na sua equipa, farmacêuticos com formação adequada e reconhecida pela própria Ordem para a administração de injetáveis e vacinas não incluídas no PNV.

Para o utente usufruir deste serviço, primeiramente deve apresentar a receita médica com a vacina ou medicamento injetável. De seguida, é questionado se pretende realizar a administração na farmácia. Se sim, é preenchido um questionário no programa informático, onde ficam registadas informações relativamente ao medicamento administrado (lote, validade, via de administração) e relativamente ao utente (dados biográficos, alergias, reações adversas e eventuais reações anafiláticas anteriores). É também registado o farmacêutico que efetuou a administração, como a respetiva data e hora de administração. Por último, é impresso um talão, assinado pelo utente, no qual declara que todas as informações que prestou são verdadeiras e que foi aconselhado a permanecer trinta minutos na farmácia após a administração.

A Farmácia Vitória oferece ainda o serviço de PIM, no qual tem como principal objetivo, auxiliar os utentes a gerir a sua terapêutica farmacológica, através da organização da sua medicação, de acordo com a posologia prescrita, num dispositivo de múltiplos compartimentos.[40] Este serviço permite aumentar a adesão à terapêutica por parte dos utentes, principalmente dos doentes polimedicados (que tomam quatro ou mais medicamentos) e que a medicação seja administrada no dia e nas horas corretas.

O *pill-box*, é o dispositivo de múltiplos compartimentos utilizado para organizar a medicação necessário para uma semana, estando dividido por quatro colunas correspondente a uma hora da toma (por exemplo: jejum, pequeno-almoço, almoço e jantar) e por sete linhas, correspondente a cada dia de semana. Na altura da preparação, consoante o esquema terapêutico, o farmacêutico dispõe nas *pill-box*, as formas farmacêuticas unitárias sólidas destinadas à administração *per os*, sem o seu

acondicionamento primário. Medicamentos higroscópicos, como formas efervescentes, orodispersíveis ou sublinguais, e que necessitem de condições especiais de conservação, como refrigeração, não podem ser organizadas na *pill-box*.[40] Também se deverá ter alguma precaução em relação a medicamentos fotossensíveis, como a furosemida. As preparações são realizadas consoante a disponibilidade do utente para as ir levantar, sendo que nunca são preparadas mais do que quatro semanas, uma vez que este é o período no qual é garantida a estabilidade para a maioria dos medicamentos, depois de retirados do acondicionamento original.

O módulo de *pill-box*, maioritariamente, utilizado na Farmácia Vitória é o SPD Venalink®, um sistema de reacondicionamento do tipo blister.[41] Este sistema é composto por dois elementos: o blister, no qual contém vários compartimentos para a respetiva preparação e o cartão. O cartão proporciona uma barreira de proteção mais segura contra a humidade, reduzindo o risco de instabilidade dos medicamentos sensíveis a este fator ambiental.[41] Para além disso, o cartão dispõe de um breve questionário, onde é inserida informação relativamente ao nome do utente, nome, morada e código da respetiva farmácia e data de preparação. Aliado a isto, o cartão ainda possui um quadro de recomendações, de forma a maximizar o uso deste serviço, e um quadro no qual o farmacêutico responsável pela preparação inscreve os medicamentos que se encontram no blister, respetiva forma farmacêutica e dosagem, acompanhado ainda da posologia.[41]

No final da preparação, é registado numa folha própria deste serviço para cada utente, a data de preparação, seguido do número de caixas preparadas e rubrica do farmacêutico que preparou. Seguidamente, é efetuada uma dupla conferência por outro farmacêutico da equipa, de forma a minimizar algum possível erro na medicação preparada, tendo este também que rubricar na respetiva folha.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de efetuar por diversas vezes a avaliação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos, e consequentemente, aprimorar o meu aconselhamento farmacêutico. Tive também a oportunidade de preparar a medicação para os utentes que usufruem deste serviço e de preencher o questionário respetivo à administração de injetáveis e vacinas não incluídas no PNV.

11. Farmacovigilância

Todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos, integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), tendo a obrigação de enviar informação sobre reações adversas que ocorram com o uso de medicamentos.[42]

O SNF é responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos com AIM, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário.[42]

A Farmacovigilância pretende melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de Reações Adversas a Medicamentos (RAM).[42]

Apesar de todos medicamentos estarem sujeitos a ensaios clínicos antes de serem autorizados no mercado, podem existir reações adversas raras ou com aparecimento tardio, que não são detetadas no decorrer da fase experimental. Sendo assim, é importantíssimo reportar todas as reações adversas, independentemente da sua gravidade. A informação recolhida de uma notificação de reação adversa não só garante a monitorização contínua eficaz da segurança do medicamento no mercado como permite caraterizar o contexto em que esta surge, particularmente os fatores que podem afetar a etiologia da reação.[42]

As notificações de reações adversas podem ser realizadas através do Portal RAM no site do INFARMED por profissionais de saúde e qualquer cidadão quer seja o doente que sofreu a reação quer seja um familiar ou cuidador.[42]

Durante o meu período de estágio tive a oportunidade de submeter uma notificação de uma possível reação adversa através do Portal mencionado anteriormente, tendo sido esta enviada para a Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior. A RAM notificada foi referente ao medicamento Betamox Plus® (Amoxicilina + Ácido clavulânico, 875 mg + 125 mg, respetivamente), comprimidos revestidos (anexo 2.2).

12. Processamento e Faturação do Receituário

A maior parte dos MSRM dispensados na farmácia são sujeitos a comparticipação. De forma que a farmácia receba o reembolso correspondente às respetivas comparticipações, há a necessidade de conferir todas as receitas. Este processo não é totalmente informatizado, como é o caso das prescrições manuais e eletrónicas

materializadas, garantindo-se que não existem erros e que foi realizada uma dispensa correta por parte do farmacêutico. Estas receitas também devem ser enviadas mensalmente às correspondentes entidades de comparticipação.

A seguir ao processamento das receitas, o *software* Sifarma 2000 atribui automaticamente um número de zero a trinta, e o lote no verso da receita consoante o organismo do qual o utente é beneficiário. Destacar que cada lote é constituído por um máximo de trinta receitas do mesmo organismo de comparticipação. Estas receitas são conferidas a partir do momento em que se dá início ao ato de dispensa, de forma a detetarem-se possíveis erros. Uma vez efetuado o processamento da receita e se estiver tudo conforme o padronizado, estas são guardas numa gaveta.

Começando pelas prescrições manuais, nestas devem ser conferidas a identificação do prescritor, o nome do utente, as vinhetas do prescritor e local de prescritor, o organismo e número de beneficiário, a justificação de ser receita manual, a ausência de rasuras, a data de emissão da receita e de dispensa de medicação, a assinatura do médico e do farmacêutico/técnico de farmácia que efetuou a dispensa e respetiva carimbação. É igualmente verificado se os medicamentos dispensados correspondem aos medicamentos prescritos, incluindo se cumprem as especificações legais relativamente ao número de embalagens e apresentação. Em relação às receitas eletrónicas materializadas, correspondentes ao plano 99, caso não tenham erros de validação, são apenas verificados os medicamentos dispensados, a data de emissão e de dispensa, a carimbação da farmácia e a assinatura do médico e do respetivo profissional de saúde que efetuou a cedência. Após efetuada a verificação, as receitas são guardadas numa gaveta destinada a este efeito e separadas pelos respetivos planos de comparticipação (por exemplo: 01, 48, 46, 99) e organizadas por lote por ordem crescente de número da receita. As prescrições no qual foram detetados erros são separadas das restantes, para serem corrigidas.

No início de cada mês, as receitas do mês anterior são endereçadas para os organismos de comparticipação, estando agrupadas pelo respetivo lote, e anexadas ao Verbete de Identificação de Lote, correspondente. O Verbete de Identificação é originado a partir do Sifarma 2000, no qual constam informações sobre o lote em questão, tais como, o número de receitas que o constituem, o número de embalagens que vão ser comparticipadas em cada receita e o PVP (valor pago pelo utente e valor comparticipado) para cada receita e para o lote completo. Quando existe mais que um lote para o mesmo organismo, é emitida a "Relação Resumos de Lotes" que agrega toda a informação dos mesmos, ou seja, neste documento encontram-se descritos os lotes, apresentando o

número de receitas e a importância total para cada lote, no que diz respeito ao PVP, valor pago pelo utente e valor da comparticipação. De seguida, é emitida com o auxílio do mesmo *software*, a guia de fatura, onde estão incluídas informações como a identificação da farmácia e respetivo código de farmácia, o número de contribuinte e a quantidade de lotes existente para cada plano/organismo de comparticipação. A fatura também é emitida através do Sifarma 2000, contendo as mesmas informações da guia de fatura, complementadas com a quantidade, por plano de comparticipação e total, de receitas dispensadas ao longo do mês e a soma dos PVP's de todos os medicamentos dispensados no decorrer do mês, o valor total pago pelos utentes e o valor total a pagar pela entidade que comparticipa. Relativamente às prescrições eletrónicas desmaterializadas, existe apenas um lote, visto que não existe um número limite de receitas por lote. Quando estas receitas são validadas com sucesso, equivalem ao plano 97.

A faturação referente ao SNS e seus subsistemas públicos são envidas por correio, ao Centro de Conferência de Faturas (CCF). Para estas receitas é enviada a fatura e a guia de fatura, tal como requerido pela Portaria nº223/2015, de 27 de julho.[43] São impressos dois documentos Relação Resumos de Lotes, sendo que um é enviado para o CCF acompanhado com as receitas e o outro arquivado na farmácia para efeitos de contabilidade. Denotar que todos estes documentos (fatura, guia de fatura, Verbete de Identificação e Relação Resumos de Lotes) são assinados, datados e carimbados.

No que diz respeito às receitas comparticipadas por outras entidades, estas são enviadas para a ANF, juntamente com os documentos acima mencionados e com os talões de complementaridade das receitas eletrónicas desmaterializadas, corretamente assinadas e carimbadas. A ANF é responsável por encaminhar a faturação para as respetivas entidades responsáveis e efetuar o reembolso do valor da comparticipação às farmácias, apenas das receitas que se encontrem em conformidade após conferência por parte do organismo que comparticipa.

Quanto às receitas eletrónicas desmaterializadas, não é realizada conferência, uma vez que toda a informação é transmitida diretamente e de forma automática ao CCF, através do Sifarma 2000. Contudo, é importante conferir o número de receitas e garantir que estas se encontram sem erros de validação, plano 97 (organismo de receitas eletrónicas desmaterializadas, sem erros de validação).

Uma vez realizada a conferência do receituário pelas entidades competentes, a farmácia é reembolsada pelos respetivos organismos de comparticipação. Caso seja identificada alguma imprecisão nas receitas enviadas pelas farmácias, tanto a ANF como o CCF, devolvem as receitas em questão às farmácias, seguido de um documento explicativo da

razão para tal devolução, de forma que sejam corrigidas e reenviadas no mês seguinte. Se as receitas poderem ser retificadas, são emitidas as respetivas notas de crédito e débito regularizadoras e incluídas em novos lotes, sendo enviadas no mês seguinte para as entidades em questão, para nova conferência. No caso de não se conseguir corrigir, a farmácia não é reembolsada em relação à comparticipação das receitas.

No decorrer do meu estágio curricular, tive a oportunidade de verificar a conferência do receituário e o fecho de faturação, relativamente ao mês de março e ao mês de abril.

13. Programa VALORMED

A VALORMED (Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos Lda) é uma entidade sem fins lucrativos, que tem como objetivo a implementação de um sistema autónomo de recolha e tratamento de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica.[44] Estes resíduos são conduzidos a processos de recolha e tratamento seguros, de forma a evitar a sua acessibilidade como qualquer outro resíduo urbano, contribuindo assim para a preservação do ambiente e proteção da saúde pública.[44]

A Farmácia Vitória é aderente à VALORMED e está devidamente equipada com um suporte sinalizado para contentores da VALORMED na porta de entrada e na zona de atendimento. Nestes contentores, os utentes podem entregar os medicamentos que se encontram fora do prazo de validade ou que já não utilizam/necessitam, os materiais usados no acondicionamento e embalagem dos produtos (cartonagens, blisters, folhetos informativos, bisnagas, frascos, ampolas, etc.), como também os acessórios empregues para facilitar a sua administração (colheres, copos, seringas doseadoras, cânulas, conta gotas).[44] As embalagens fornecidas aos utentes aderentes ao serviço PIM também são colocadas nestes contentores quando já se encontram vazias.

Quando os contentores atingem a capacidade máxima são devidamente selados, sendo posteriormente, processados no programa informático Sifarma 2000. É lido o respetivo número de série de cada contentor e no final é emitido um talão de recolha, contendo as informações da Farmácia e da Distribuidora (normalmente, a Plural). Este talão é assinado pelo farmacêutico e fixado ao contentor, para que seja recolhido pela transportadora em questão e enviado para os centros de triagem.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de receber por diversas vezes estes resíduos na farmácia e de apelar aos utentes para aderirem a esta recolha, sendo já uma prática bastante comum para a maioria dos utentes da Farmácia Vitória.

14. Programa de Troca de Seringas

O Programa de Troca de Seringas, "Diz não a uma Seringa em 2ª mão", é um programa de saúde pública integrado no Programa Nacional para a Infeção do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH)/SIDA, que tem como objetivo prevenir a transmissão de infeções pelo VIH e pelos vírus da hepatite B e C, por via sexual, endovenosa e parentérica em pessoas que utilizam drogas injetáveis, evitando a partilha de agulhas, seringas e outros materiais de consumo, bem como promover comportamentos sexuais seguros.[45] Este programa assegura a distribuição de material esterilizado de forma gratuita e a recolha e destruição de material usado.[46]

A Farmácia Vitória é aderente ao Programa de Troca de Seringas, sendo fornecidos kits em troca de seringas usadas. Estes kits são constituídos por duas seringas, dois filtros, dois toalhetes desinfetantes, duas ampolas de água bidestilada, dois recipientes, duas carteiras de ácido cítrico e um preservativo.[46] O utente em questão deposita as seringas usadas num contentor de corto-perfurantes num local com privacidade, sendo posteriormente fornecidos os kits pedidos, efetuando-se o registo destes no programa informático no separador "com comparticipação", com a adição do respetivo plano. Só com a adição deste plano é que estes kits ficam disponibilizados de forma gratuita.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de dispensar estes kits e de me aperceber do verdadeiro impacto que este programa tem.

15. Cartão das Farmácias Portuguesas

A Farmácia Vitória pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas, promotor do Cartão Saúda. Para utentes aderentes ao cartão Saúda, todas as compras realizadas em MNSRM, produtos de saúde e bem-estar e serviços farmacêuticos "valem" pontos. Cada euro gasto neste tipo de produtos é equivalente a ganho de um ponto no cartão saúda, como também a frequência de visita é recompensada, ganhando o utente um ponto pela primeira visita diária a qualquer farmácia aderente ao cartão Farmácias Portuguesas. Os utentes podem usufruir dos pontos acumulados através de serviços farmacêuticos, da troca direta por

produtos constantes no catálogo de pontos ou podem ser transformados em vales de dinheiro que podem ser utilizados para pagar a conta da farmácia (ex: 50 pontos equivalem a um desconto de 2 euros na conta final).[47]

Em suma, o Cartão Saúda é um cartão de fidelização dos utentes às farmácias aderentes, proporcionando diversas vantagens e benefícios, desde promoções exclusivas, possibilidade de trocar pontos por vales, e mais recentemente, a conta família, no qual todos os membros da família podem acumular pontos numa mesma conta.[47]

16. Outras Atividades e Ações de Sensibilização

A farmácia comunitária não é só um local de dispensa de medicamentos. A farmácia comunitária tem estabelecido ao longo dos anos, uma relação privilegiada com a comunidade, uma relação baseada em confiança e respeito com os utentes. Fruto desta relação e desta aproximação com a comunidade, é expectável que a farmácia consiga identificar com mais facilidade os problemas da comunidade onde esta se encontra inserida e necessidades da mesma. Desta forma, é fundamental o desenvolvimento de projetos e campanhas de solidariedade que reforcem o papel ativo da farmácia na sociedade e a promoção de literacia em Saúde.

No decorrer do meu estágio curricular, tive a oportunidade de participar em diversos projetos desenvolvidos pela Farmácia Vitória na comunidade, no qual irei destacar dois deles. Participei no projeto TEIA (Tempo, Educação, Integração, Ação), um projeto promovido pelo Centro Assistencial Cultural e Formativo do Fundão, que tem como principal objetivo o combate ao isolamento e solidão da população idosa de diversas freguesias do concelho de Fundão. Este projeto conta com a participação de uma equipa multidisciplinar, no qual a Farmácia Vitória se encontra inserida.[48] Pude acompanhar a equipa da Farmácia Vitória na deslocação a Pêro Viseu, com o objetivo de reforçar a importância do programa VALORMED junto da população. Tive também a oportunidade de participar no projeto "Dê um medicamento a quem precisa" do Banco Farmacêutico, que tinha como principal objetivo angariar MNSRM e outros produtos de saúde de uma lista elaborada para responder às necessidades da Matriz E8G do Fundão.

Participei em diversas formações no meu período de estágio, ora inscrito pela Diretora Técnica, ora inscrito por iniciativa própria:

- Formação Bayer Consumer Health sobre Saúde Íntima Feminina (anexo 2.3);

- Webinar “Saúde Oral é Saúde Geral” (anexo 2.4);
- Webinar “Soluções para os problemas gastrointestinais do bebé” (anexo 2.5);
- Webinar “Saúde Mental: Intervenção da Farmácia”;
- Webinar “SOS pele em risco: Feridas, queimaduras e pele do idoso” (anexo 2.6);
- Webinar “Testes COVID-19: Da evidência científica ao papel da farmácia” (anexo 2.7);
- Webinar “Vacinação contra a COVID-19: mais factos, menos mitos”;
- Webinar “COVID-19: Terapêuticas atuais e perspetivas futuras” (anexo 2.8);
- Webinar “Diabetes tipo 2- Novas soluções terapêuticas: uma pandemia a controlar”;
- Webinar “Doença Venosa Crónica e Trombose Venosa Superficial: a Intervenção da Farmácia”;

Desenvolvi também dois trabalhos, nos quais tive oportunidade de realizar uma apresentação para toda a equipa da Farmácia Vitória. No primeiro trabalho, intitulado “Preparações orais para limpeza intestinal” foi abordado principalmente os vários tipos de preparações orais existentes, no qual foi focado a composição de cada um dos tipos e as suas seguranças. No segundo trabalho, intitulado “Klean-Prep® vs Plenvu® vs Citrafleet®”, como o próprio nome indica, abordei cada produto, relativamente ao seu modo de preparação, dando ênfase às principais diferenças entre eles. O tema foi selecionado com o auxílio da Dra. Alcina e permitiu-me adquirir novos conhecimentos acerca de uma temática no qual não tinha muita aprendizagem e melhorar sem dúvida o meu aconselhamento terapêutico para este tipo de dispensa.

17. Considerações Finais

Por onde começar? O estágio em farmácia comunitária talvez tenha sido o período mais desafiante não só no meu percurso académico, mas talvez de toda a minha vida. Entrava para este estágio com um misto de sentimentos: com um sentimento de confiança e de alegria, pois andei quatros anos e meio a aprender e era chegada a hora de aplicar todos os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e de descobrir a forma como os aplicar na prática diária. Por outro lado, um sentimento oposto, um sentimento no qual tinha plena consciência que eram apenas medos, mas que não sabia como iria reagir. Sabia que ao longo do curso, todas as vezes que tinha de realizar alguma apresentação, mais receoso ou não, a gaguez nunca foi impeditiva de nada e qualquer coisa tinha sempre o quadro ao lado para me expressar. E agora? Como será ao balcão? Como irei reagir nas situações em que não tiver a conseguir-me expressar? Como superar? Como irei reagir se experienciar algum tipo de estigma? Talvez seja uma das minhas maiores forças, a minha gaguez, porque no final deste estágio e deste meu maior desafio, sinto-me mais vivo que nunca e pronto para todos os desafios que esta área proporciona. Isto tudo não seria possível sem o apoio e sem a ajuda da equipa incrível da Farmácia Vitória. Desde o primeiro dia que me fizeram sentir sempre incluído na equipa e prontos para me ajudar mesmo estando atarefados muitas das vezes com trabalho e sempre disponíveis a esclarecer-me todo o meu tipo de dúvidas. Um enorme obrigado por todos os ensinamentos que me fizeram crescer tanto a nível profissional como a nível pessoal, que levo sem dúvida para a vida!

Quero deixar uma nota de agradecimento especial à Dra. Alcina, a minha orientadora de estágio. Um enorme obrigado por esta incrível oportunidade e por toda a confiança que demonstrou, sempre, no meu trabalho e nas minhas capacidades. Lembro-me bem da primeira conversa que tivemos pessoalmente, a qual me disse que para aprendermos e para evoluirmos temos de ir para trás do balcão e fazer atendimentos e mais atendimentos. Palavras que me deram força e motivação extra para encarar ainda mais este desafio. Um muito obrigado!

18. Referências Bibliográficas

1 A Farmácia Comunitária - Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais - Ordem dos Farmacêuticos. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/.

2 Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). *Cons Nac da Qualidade, 3ª edição* 2009; **3ªEdição**: 53.

3 Portaria n . º 582 / 2007 , de 4 de Maio Regula o procedimento de aprovação , duração , execução , divulgação e fiscalização das escalas de turnos , bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em. 2007; : 2011–3.

4 Aprova a orgânica da Polícia de Segurança Pública Lei n . º 53 / 2007 - Diário da República n . º 168 / 2007 , Série I de 2007-08-31. 2021; : 1–19.

5 Diário da República. O regime jurídico das farmácias de oficina Decreto-Lei n.º 307/2007-Diário da República n.º 168/2007, Série I de. 2017; : 1–22.

6 Infarmed. Deliberação n.º 1502/2014. *Diário da República* 2014; **2**: 19445–6.

7 Diário da República. Portaria n.o 827/2005, de 14 de setembro - Estabelece as condições de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). 2005; **1ª série**: 5574–6.

8 Decreto-Lei n.º 58/2016 de 29 de agosto. 2016; : 3014–6.

9 INFARMED. Deliberação n.º139/CD/2010. *Legis Farm Compil* 2010.

10 INFARMED. Deliberação n.o 145/CD/2010. .

11 INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de Dezembro de 2004. 2004; : 2004.

12 Ministério Da Saúde. Decreto-Lei n.º 171/2012. *Diário da República, 1ª série — Nº 148* 2012; : 4030–45.

13 INFARMED. Deliberação n.º414/CD/2007. *Legis Farm Compil* 2007.

14 INFARMED. Decreto-Lei n.º176 de 30 de Agosto de 2006. *Diário da República* 2006; : 1–250.

15 Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. *Ministério da Saúde* 2019; : 1–42.

16 Ministério da Saúde. Portaria n.º 284-A/2016, de 04 de novembro - Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. *Diário da República* 2016; : 2–11.

17 Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro. Lei de Combate à Droga. 1993; : 1–39.

18 Regulamentar D, Na O, Regulamentar D. Revê a legislação de combate à droga Decreto Regulamentar n . º 61 / 94 - Diário da República n . º 236 / 1994 , Série I-B de 1994-10-12. 2021; : 1–33.

19 Circular Informativa n.º 166 CD.pdf. .

20 Decreto-Lei n.º 48-A/2010 - Diário da República n.º 93/2010, 1º Suplemento, Série I de 2010-05-13| DRE. https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/decreto-lei/2010-34446775.

21 Ministério da Saúde. Procede à criação do Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde Decreto-Lei n . º 97 / 2015 - Diário da República n . º 105 / 2015 , Série I de 2015-06-01. *D da República* 2017; : 1–22.

22 INFARMED. Portaria nº 195-D/2015. *Diário da República, 1ª série* 2015; : 1–5.

23 Regimes excecionais de comparticipação - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao.

24 Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007. *D da Repub* 2007; : 10–2.

25 DeliberaçãoINFARMED n.º 25/CD/2015. *Int Inst Environ Dev* 2010; **07/80**: 125.

26 Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci.

27 Ministério da Agricultura do DR e das P. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. *Diário da República* 2008; **1ª série**: 5048–95.

28 Ministério da Saúde. Portaria nº 594/2004, 2004-06-02. *Legis Farm Compil* 2004; **129**: 3441–5.

29 INFARMED. Portaria n . º 769 / 2004 , de 1 de Julho. *Legis Farm Compil* 2004; : 4–7.

30 Infarmed. Despacho n.º 18694/2010, 18 de Novembro. *Legis Farm Compil* 2010.

31 Medicamentos manipulados - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados.

32 Infarmed. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro - Legislação Farmacêutica Compilada. 2008. www.infarmed.pt.

33 Assembleia da República. Decreto – Lei n.º 74/2010, de 21 de junho - Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial, transpondo a Diretiva n.º 2009/39/CE, do Parlamento Europeu e do Concelho, de 6 de maio. *Diário da República* 2021; : 2–6.

34 Ministério da Agricultura Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, que transpõe para a ordem jurídica nacional a Directiva n.º 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de Junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos . *Diário da República nº 147/2003, Série I-A* 2003; : 3724–8.

35 Medicamentos à base de plantas - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/medicamentos_a_base_de_plantas.

36 Parlamento Europeu. Regulamento (UE) 2017/745 do Parlamento Europeu e do Conselho de 5 de abril de 2017 relativo aos dispositivos médicos. *J Of da União Eur* 2017; **2013**: 1–175.

37 Ministério da Saúde. Portaria 35/2016, de 1 de março - Regime de comparticipação do Estado no preço máximo dos reagentes para determinação de glicemia, cetonemia e cetonúria e das agulhas, seringas, lancetas e de outros dispositivos médicos para a finalidade de automonitoriza. *Diário da República* 2018; : 1–6.

38 Saúde M Da. Portaria n.º 1429/2007. Diário da República, 1ª série, nº211, 2 de novembro de 2007. Define os serviços farmacêuticos que podem ser prestados pelas farmácias. *D da Repub* 2007; : 4–5.

39 Saúde. Portaria n.º 97/2018, de 9 de Abril. *Diário da República, 1ª Série* 2018; : 1556–7.

40 Ordem dos Farmacêuticos. Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação. 2018; : 1–21.

41 Preparação Individualizada da Medicação (PIM) Venalink: O melhor serviço para ajudar os seus pacientes. https://www.venalink.es/pt-pt/.

42 Farmacovigilância - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia.

43 Portaria n.º 223/2015 de 27 de julho. Diário da República n.o 144/2015 - I Série. Ministério da Saúde. . 2010.

44 Homepage :: ValorMed. http://www.valormed.pt/intro/home.

45 DGS | Programa Troca de Seringas – SNS. https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/12/05/programa-troca-de-seringas-2/.

46 ANF. Programa de Troca de Seringas nas Farmácias 1993-2008. 2008; : 2–3.

47 Como funciona o cartão Saúda? | Farmácias Portuguesas. https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona.

48 TEIA – Tempo, Educação, Integração, Ação | Portugal Inovação Social. https://inovacaosocial.portugal2020.pt/project/teia-tempo-educacao-integracao-acao-2/.

Capítulo 3- Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia Hospitalar

1. Introdução e contextualização

A Farmácia Hospitalar é o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber.[1]

Os Serviços Farmacêuticos (SF) constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar. Estes são departamentos com autonomia técnica e científica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos de administração, perante os quais respondem pelos resultados dos seus exercícios. A direção é obrigatoriamente assegurada por um farmacêutico hospitalar e são o serviço que nos hospitais assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficiência e segurança dos medicamentos, integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação científica e de ensino.[1]

A Unidade Local de Saúde da Guarda (ULSG) é composta por dois hospitais: o Hospital Sousa Martins (HSM), na Guarda e o Hospital Nossa Senhora da Assunção, situado em Seia. Por ser uma Unidade Local de Saúde também tem a seu encargo os cuidados primários do distrito. Sendo assim, engloba, 13 centros de saúde: Almeida, Celorico da Beira, Figueira de Castelo Rodrigo, Fornos de Algodres, Gouveia, Guarda, Meda, Pinhel, Sabugal, Seia, Trancoso e Vila Nova de Foz Côa.

O período de funcionamento dos SF, atualmente em vigor, é das 9 horas às 17h nos dias úteis. O farmacêutico que estiver de serviço, entra às 13h e garante presença física até à meia-noite. A partir da meia-noite até às 9h, encontra-se um farmacêutico de prevenção. Este poderá ser contactado via telefónica. Aos fins de semanas e feriados, o horário de funcionamento é relativamente diferente. Um farmacêutico terá de garantir presença física das 9h até às 20h e prevenção das 20 às 9h.

O presente relatório relata o período de estágio decorrido no HSM, na ULSG. O estágio teve uma duração de 7 semanas, tendo sido iniciado no dia 24 de maio de 2021 e finalizado no dia 9 de julho do mesmo ano. Ao longo destas semanas, foram realizadas diversas atividades com base num plano de estágio fornecido no primeiro dia, sobre a orientação do Dr. Jorge Aperta (diretor dos SF). O respetivo plano está representado no anexo 3.1.

2. Organização dos Serviços Farmacêuticos

2.1 Localização e Áreas funcionais dos Serviços Farmacêuticos

Os SF da ULSG do HSM estão localizados no "piso -1". A sua localização permite um acesso fácil, quer a nível exterior como a nível interior do edifício. O acesso por via interior pode ser efetuado por duas formas: através do elevador ou pelas escadarias.

A localização dos SF está de acordo com o Manual da Farmácia Hospitalar. Para além do seu fácil acesso e da proximidade com os sistemas de circulação, como elevadores, o armazém também se encontra no mesmo piso e o setor de distribuição de medicamentos a doentes ambulatórios encontra-se perto da consulta externa, facilitando o acesso da farmácia aos doentes.[1]

Estes serviços estão acompanhados de instalações bastantes recentes e adequadas para realizar as suas competências. A farmácia está dividida em diversas áreas, sendo estas amplas, higienizadas todos os dias, iluminadas, com temperatura e humidade adequadas, prontamente controladas e identificadas com placas visíveis, possuindo o equipamento adequado.[1] As áreas existentes são as seguintes:

- Vestiário feminino e masculino, acompanhado de instalações sanitárias e cacifos;
- Sala do material de limpeza;
- Sala de reunião/pausa;
- Laboratório de Farmacotecnia;
- Gabinete para o responsável dos SF;
- Sala de Arquivação;
- Gabinete do Secretariado Técnico;
- Ensaios Clínicos;
- Gabinete *open space*;
- Ambulatório;
- Sala dos estagiários (atualmente, transformada numa sala destinada ao armazenamento de vacinas SARS-CoV-2)
- Sala de preparação dos circuitos de distribuição;
- Sala de reembalagem de medicamentos;
- Sala para lavagem e desinfeção de todo o material;
- Área Branca
- Armazém principal (Farmácia Central);

- Armazém de desinfetantes e inflamáveis;
- Armazém de soros e soluções de grande volume;
- Zona de receção de encomendas.

A zona de receção de encomendas, como o próprio nome diz, é onde são rececionados todos os medicamentos e produtos de saúde. Esta zona é acompanhada por três armazéns: o armazém de desinfetantes e inflamáveis, armazém de soros e soluções de grande volume e, por último, o armazém central, estando devidamente equipada.[1] Denotar que, esta zona tem ligação ao exterior com um parque de estacionamento disponível para as descargas.

O armazém de produtos desinfetantes e inflamáveis é constituído por desinfetantes e antissépticos. Este local encontra-se devidamente adaptado a este tipo de produtos, sendo a temperatura controlada, com um sistema de circulação de ar para o exterior.[1] O armazém de soros e soluções de grande volume tem acesso direto ao local de receção de encomendas. Encontra-se a uma temperatura entre os 18ºC e 25ºC. O armazém principal possui prateleiras onde os medicamentos estão organizados nas suas embalagens por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI). Os medicamentos termolábeis estão arrumados nos frigoríficos, como por exemplo, Hemoderivados (Hd), vacinas e insulinas. Também se encontram neste armazém dois cofres: um cofre para os Estupefacientes (E) e Psicotrópicos (P), e outro, onde estão guardados os antivirais para a Hepatite C. Acompanhado destes cofres está um armário com fechadura, especificamente para as Benzodiazepinas (Bz). O resto do armazém é constituído por pensos, pomadas, emplastros, suplementos vitamínicos, alimentação entérica e parenteral, entre outros.

A sala de preparação dos circuitos de preparação está localizada diretamente a seguir à farmácia central. Nesta secção, é preparada a medicação para dose unitária e reposição de stocks pelos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) e farmacêuticos. Esta sala possui vários balcões, cada um destinado a um circuito diferente, e blocos de gavetas, onde estão disponíveis a medicação em formato unidose.

O gabinete *open space* está reservado aos farmacêuticos, estando equipado com todo o material necessário, desde telefones, computadores, armários de registos a diversa bibliografia, auxiliando na validação da distribuição de medicação, bem como gerir e controlar os stocks e encomendas, por exemplo.

A área branca é constituída por: uma sala para preparação de citotóxicos e uma sala para preparação de medicação estéril/parentérica (esta última não se encontra funcional). A

sala para preparação de citotóxicos é uma área de preparação estéril. Possui uma antecâmara que liga à sala de preparação propriamente dita, devidamente equipada.[1]

O laboratório de farmacotecnia destina-se à preparação de medicamentos manipulados não estéreis. Este laboratório, encontra-se equipado com bancadas, armários, bibliografia e todo o material necessário para a realização destas preparações.

O ambulatório é um gabinete destinado ao atendimento e distribuição de medicação a doentes que não se encontram internados, mas sob supervisão do hospital.

A sala para lavagem e desinfeção de todo o material encontra-se próxima de umas das entradas interiores, para que todos os equipamentos e materiais que entram no serviço sejam de imediato limpos e desinfetados antes de entrarem nos SF. Nesta secção, podemos também encontrar contentores próprios para os resíduos de serviço.

Destacar ainda os ensaios clínicos e referir que durante o meu período de estágio, estavam a decorrer três ensaios clínicos nas seguintes áreas: reumatologia, cardiologia e pneumologia.

2.2 Recursos Humanos

Os Recursos Humanos (RH) são a base essencial para o sucesso de qualquer instituição e os SF não fogem à regra. Os SF da ULSG do HSM, uma equipa multidisciplinar, dinâmica, dotada de profissionais competentes e habilitados, é constituída por 10 farmacêuticos, 10 TSDT, 5 auxiliares de saúde, 2 administrativos do aprovisionamento e 1 secretária técnica. O responsável pelos SF é o diretor Dr. Jorge Aperta, tendo a seu cargo a gestão dos próprios RH, a gestão de recursos e materiais, a gestão de compras, a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), os ensaios clínicos e, por último, a orientação dos estagiários.

Segundo o Manual da Farmácia Hospitalar, os RH devem ter um número mínimo indispensável para o correto funcionamento dos SF. Este manual indica para cada área funcional o número mínimo essencial para o correto funcionamento dos SF, incluindo farmacêuticos, TSDT, administrativos e auxiliares de saúde. Analisando estes critérios com o auxílio do quadro síntese, do anexo do manual, podemos concluir que a ULSG apresenta todos os meios necessários para um correto funcionamento.[1]

Podemos observar através da tabela 5, as diferentes áreas pelas quais os farmacêuticos são responsáveis.

Tabela 5: Colaboradores dos SF do HSM e respetivas funções

Farmacêutico responsável	Área farmacêutica
Dr. Jorge Aperta	Diretor; Gestão do serviço/Gestão de compras; Orientação dos estagiários
Dra. Anabela Canotilho	Responsável pela Distribuição/Dose unitária; Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT)
Dr. António Lopes	Distribuição/Dose unitária; Farmacocinética
Dra. Beatriz Juanes	Distribuição/Dose unitária
Dra. Célia Bidarra	Vacinação (inclusive, SARS-CoV-2); Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA)
Dra. Conceição Quinaz	Cuidados Primários, Reembalagem, Controlo de Hd e Manipulados
Dra. Cristina Dinis	Área Branca, CFT
Dra. Isabel Campos	Distribuição/Dose unitária
Dra. Isabel Silva	Ambulatório; Controlo de E, P e Bz
Dra. Joana Santos	Distribuição/Dose unitária; Farmacocinética

3. Gestão de medicamentos e produtos de saúde dos Serviços Farmacêuticos

O farmacêutico hospitalar é o principal responsável por garantir aos doentes, os medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos de melhor qualidade e aos mais baixos custos. Sendo assim, é fundamental que seja assegurada uma gestão de elevada qualidade e racionalidade dos recursos económicos, de forma que seja garantida a qualidade, eficácia e segurança das terapêuticas medicamentosas.

Nos SF da ULSG para a gestão de medicamentos e produtos, aplicam-se duas metodologias distintas: a análise ABC e a análise XYZ. A primeira metodologia tem por base, classificar o stock em três categorias diferentes, por ordem de importância e do custo que lhe está associado. De forma simples e objetiva, fazem parte da classe A apenas 20% dos produtos do stock hospitalar, sendo estes 80% dos recursos financeiros. Tendo a maioria do custo orçamental, os medicamentos e produtos de saúde pertencente a esta classe, requerem um controlo mais apertado durante todo o seu circuito. Seguindo para a classe B, nesta categoria inserem-se os produtos de importância intermédia. Esta classe é responsável por aproximadamente, 15% dos recursos financeiros. Por fim, a classe C. Esta é menos relevante do ponto de vista financeiro, pois só abrange 5% do orçamento, mas por outro lado, é o grupo no qual constitui a maioria dos produtos do stock hospitalar (60 a 65%).

Porém, o controlo dos stocks não deve ser apenas baseado no valor económico, mas também, baseado na importância para os doentes. É neste contexto, que se insere a segunda classe, a classificação XYZ. Esta metodologia classifica o stock da farmácia hospitalar de acordo com a facilidade de reposição de um produto por outro e a sua relevância para o serviço. Sendo assim, na classe X estão inseridos os medicamentos ou os produtos de saúde que são passíveis de substituição, ou seja, possuem um elevado número de similares e a sua substituição não interfere com a qualidade nem com o doente. Na classe Y, estão incluídos produtos que também apresentam elevado número de similares e podem ser substituídos, mas já irá existir uma diminuição da qualidade, interferindo por exemplo, na qualidade terapêutica desse produto. A classe Z é representada pelos produtos insubstituíveis e essenciais para um bom funcionamento dos SF. A sua falta, irá afetar a prestação dos serviços, sendo um exemplo deste grupo, os antídotos.

Para além destas duas metodologias, anteriormente, descritas, os SF da ULSG também aplica o princípio *Just in Time*. Este princípio, baseia-se na aquisição de produtos consoante as necessidades, evitando a manutenção de stock de certos medicamentos e produtos de saúde.

3.1 Seleção e Aquisição

A seleção de medicamentos é sem dúvida uma etapa crucial. O objetivo passa sempre por disponibilizar aos doentes, uma farmacoterapia eficaz, com qualidade e segurança, ao mais baixo custo possível, como referido anteriormente. Esta seleção, no meio hospitalar, tem de ser obrigatoriamente realizada com base no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), segundo o despacho nº 13885/2004 (2ª série), de 14 de Julho.[2] A partir do FHNM, a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do HSM é responsável por elaborar um guia terapêutico, adaptado aos serviços prestados no Hospital. Este guia representa a lista de medicamentos passíveis de serem prescritos na própria instituição. No entanto, em certas situações, um utente poderá ter de fazer um medicamento novo, que não esteja incluído no guia terapêutico. Neste caso, deverá ser efetuado um pedido à CFT para a aprovação do mesmo pelo próprio médico, no qual terá de justificar os motivos para a introdução da nova terapêutica.

A aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos deve ser realizada em conjunto com o Serviço de Aprovisionamento (SA). Nos SF do HSM, subsiste um gabinete exclusivo para o SA e suas tarefas administrativas, de forma a facilitar a comunicação entre este departamento e o farmacêutico responsável pelo processo de aquisição de medicamentos, o Dr. Jorge Aperta. Cabe ao farmacêutico hospitalar, a responsabilidade de assegurar um aprovisionamento atualizado, e sobretudo, racional. A aquisição de medicamentos para o meio hospitalar é baseada conforme as previsões de consumo. É fornecido um orçamento anual, com base na análise nos gastos e consumos do ano anterior e potenciais alterações.

A aquisição de medicamentos tem de ser obrigatoriamente realizada por contratos públicos de aprovisionamento, se o medicamento constar do catálogo dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS), disponível para consulta na plataforma online. Neste catálogo, os SPMS têm o cuidado de organizar os fármacos em grupos farmacoterapêuticos, no qual para cada fármaco, estão disponíveis propostas de um ou mais fornecedores, aprovadas pelo Ministério de Saúde. Está também definido um valor máximo unitário que não poderá ser ultrapassado. Sendo assim, para cada aquisição é aberto um concurso, para o qual os fornecedores apresentam uma proposta.

Posteriormente, os SF ordenam os vários candidatos do concurso e atribuem uma posição aos fornecedores. A escolha do fornecedor é realizada por um júri, constituído por 3 farmacêuticos e o principal critério de exclusão é o valor económico do processo.

Se o produto não estiver disponível no catálogo ou numa situação de indisponibilidade por parte do fornecedor, recorre-se a concursos públicos ou ajustes diretos, havendo abertura de um novo concurso por parte dos SF para o artigo pretendido.

A aquisição de medicamentos e produtos de saúde é feita com o auxílio do programa informático Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF), podendo ser efetuado de duas maneiras. Uma das formas, baseia-se no ponto de encomenda, ou seja, o stock/quantidade mínima a partir do qual é necessário efetuar uma encomenda. Todos os medicamentos ou produtos de saúde têm o seu ponto de encomenda, previamente definidos informaticamente e o programa informático, com base na informação disponível sobre cada stock, efetua uma proposta de encomenda. O farmacêutico responsável analisa cada uma das sugestões propostas consoante o consumo médio mensal e a situação atual do hospital. A outra forma é através da realização de uma lista manual de medicamentos que é necessário adquirir. Apesar de o controlo de stocks poder ser efetuado pela GHAF, muitas vezes pode induzir a erros. Certas vezes, um colaborador pode não dar logo baixa informática do produto ou este ainda não ter sido rececionado. Tudo isto, pode levar a alguma imprecisão no controlo de stocks através do programa informático. Esta lista manual de medicamentos, não só ajudará a detetar esta imprecisão como também a detetar precocemente a rutura de stocks. Sendo assim, é feita uma observação das prateleiras do armazém principal, dos armários dos citotóxicos e dos armários do ambulatório.

Após o farmacêutico responsável efetuar a encomenda, os SA cumprem as medidas necessárias para adquirir o encomendado e antes de a compra poder ser finalizada, a nota de encomenda terá de ser autorizada pelo Dr. Jorge Aperta.

Durante o meu estágio tive, não só, a grande oportunidade de acompanhar de perto todo este processo de aquisição como também de realizar encomendas com base numa lista manual de medicamentos e produtos de saúde em falta, criar uma encomenda onde me foi ensinado ao pormenor a análise de cada produto e o ajuste a fazer das unidades a encomendar e por fim, a autorizar notas de encomenda.

3.1.1 Casos especial de Aquisição: Autorização de Utilização Excecional

Há certos fármacos que ainda não ostentam alternativas disponíveis em Portugal ou similares, sendo que para a aquisição destes, é preciso uma Autorização de Utilização Excecional (AUE). Estes medicamentos podem ainda não deter Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou até mesmo ter AIM, mas ainda sem avaliação económica por parte da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED).

A AUE é requerida através da internet, pelo site do INFARMED, no qual farmacêutico responsável introduz os dados no portal Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde (SIATS). Esta aquisição também tem de ser requerida à CFT, que posteriormente encaminha para a direção clínica do hospital e esta reencaminha ao INFARMED. O medicamente é adquirido se o parecer por parte do INFARMED for positivo, sendo apenas utilizado em situações muito particulares.

3.1.2 Casos especial de Aquisição: Rutura de Stocks

Por vezes, a compra dos medicamentos pode não ser concretizada atempadamente e podem acontecer as ruturas de stocks. Naturalmente, os doentes não podem ficar em risco de não ter acesso à farmacoterapia pelo que a resolução deste problema passa por duas opções: se os medicamentos não forem de uso exclusivo hospitalar, os SF do HSM recorrem à farmácia comunitária. Neste caso, o diretor dos SF entra em contato com a farmácia em questão, explica a situação e encomenda as unidades necessárias. A outra opção consiste por pedir emprestado a outros hospitais envolventes, sendo mais tarde devolvido a estes.

3.2 Receção de encomendas

A receção de encomendas é realizada por um TSDT numa área específica, previamente descrita como zona de receção de encomendas. Este local está devidamente equipado com um computador, com uma secretária, um frigorífico para armazenar os produtos termolábeis, enquanto estes aguardam a receção, balcões e mesas, onde se dispõe a medicação, e uma estante para colocação dos produtos a enviar para os centros de saúde. Apresenta fácil acesso ao exterior e aos três armazéns.

Quando as encomendas são entregues, primeiramente, é necessário verificar se estas são entregues com uma guia de remessa e/ou fatura. Nestes documentos, o técnico irá verificar se o que foi rececionado corresponde à nota de encomenda realizada pelo farmacêutico responsável pela aquisição, averiguando também, a integridade física dos produtos e respetivos prazos de validade. Relativamente aos prazos de validade, deve-se ter sempre atenção. A validade deve ser, preferencialmente, superior a 6 meses. Se tal não for possível e for inferior a 6 meses, poderá aceitar-se ou não. Por norma, se o produto em questão apresentar um consumo rápido, aceita-se. Se os SF chegarem à conclusão de que não se irá conseguir consumir o produto num prazo inferior em 6 meses, entram em contacto com o laboratório em questão, e a encomenda é devolvida ou é acordado que se aceitam os produtos e o que não for consumido nessa data, ficará a crédito por parte dessa empresa.

Seguidamente, é realizado o registo informático da entrada com o auxílio do programa informático GHAF. No GHAF é inserido o número de encomenda, a DCI ou o nome do produto, o lote, a quantidade fornecida e o prazo de validade, quando necessário. O programa informático costuma associar o prazo de validade se o lote de medicamentos for o mesmo. Para concluir este processo, é emitida uma nota de receção, prontamente assinada e datada pelo técnico responsável e entregue nos serviços administrativos dos SF.

As encomendas de E, P e Bz são obrigatoriamente acompanhadas pelo Anexo VII. Este tem de estar preenchido corretamente. As encomendas que contenham Hd têm de estar obrigatoriamente acompanhadas pelo Certificado de Autorização de Utilização do Lote (CAUL).[3]

Relativamente às matérias-primas, estas têm de ser entregues com a ficha de segurança e boletim de análise do respetivo produto, de forma a se garantir o cumprimento de todas as especificações que a Farmacopeia exige.

3.3 Armazenamento

O armazenamento de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos deverá ser realizado de modo que se consiga garantir as condições necessárias de temperatura, luz, humidade, espaço e segurança destes.[1]

O armazenamento dos SF do HSM é distribuído por três armazéns: o armazém principal/farmácia central, o armazém de soros e soluções de grande volume e por

último, o armazém de desinfetantes e inflamáveis. Todos estes armazéns, estão dotados de portas largas, permitindo a passagem de material de grande volume, encontrando-se próximos da zona de receção de encomendas.

A farmácia central é uma sala ampla, sem janelas para o exterior, isolada do frio e do calor, com dimensões adequadas à instalação de suportes como prateleiras e/ou armários, de forma que nenhum produto entre em contato diretamente com o chão, dotada de equipamentos de refrigeração e aquecimento e com condições ambientais adequadas.[1] Estas condições de armazenamento adequadas têm de ser garantidas de forma que os produtos mantenham a sua estabilidade. Sendo assim, é necessário controlar a humidade e a temperatura. A humidade deverá estar abaixo dos 60%, a temperatura ser inferior a 25ºC, e a sala não poderá estar sujeita a luz solar direta, devendo estar devidamente protegida desta.[1] De forma a cumprir e a monitorizar estas condições ambientais adequadas, estão dispersos pelo armazém termo-higrómetros. Os produtos termolábeis estão armazenados em frigoríficos. A temperatura destes devem estar entre os 2ºC a 8ºC.[1] Se a porta de um destes frigoríficos permanecer aberta durante algum tempo, é emitido automaticamente um sinal sonoro, de forma a nos alertar para o fechar.

No armazém de desinfetantes e inflamáveis, estão acondicionados alguns desinfetantes de maior dimensão e produtos que pelas suas caraterísticas químicas são substâncias perigosas que apresentam risco de incêndio. Esta sala é apropriada para este tipo de produtos, contendo caraterísticas particulares, de acordo com os critérios exigidos por lei, como acesso pelo interior com uma porta contrafogo com fecho automático, paredes com revestimento à prova de fogo, detetor de fumos, chuveiro de deflagração automática e sinalética apropriada. [1] Neste local são também armazenados antissséticos de forma a aproveitar o espaço da melhor maneira, já que não existem muitos produtos da classe dos inflamáveis.

O armazém de soros e soluções de grande volume é constituído por uma sala ampla, adaptada ao transporte, manuseamento e arrumação de grandes quantidades de embalagens individuais com o auxílio de uma porta que possui as dimensões necessárias para a entrada de paletes com grande quantidade de caixas.

Na farmácia central, o armazenamento de todos os medicamentos e produtos de saúde é feito através de prateleiras/estantes de grande dimensão. Estes permanecem nas suas embalagens originais e são arrumados por ordem alfabética de DCI da substância ativa, por ordem crescente de dosagem e segundo o princípio FEFO "*First Expired/First Out*", ou seja, o armazenamento é realizado de forma que os medicamentos e produtos de

saúde que tenham menor prazo de validade, sejam os primeiros a sair. Para otimizar este processo, quando ocorre a abertura de um caixa, esta é assinalada com a letra A, a indicar que esta foi aberta e se deverá consumir primeiro.

Todos os produtos arrumados neste espaço, têm de estar devidamente identificados, sendo assim encontra-se uma etiqueta no respetivo local de cada produto com informação acerca da DCI, dosagem, forma farmacêutica, via de administração e código hospitalar nacional do medicamento. Estas etiquetas possuem ainda sinaléticas importantes. O controlo dos prazos de validade é feito com auxílio do sistema informático, maioritariamente. O sistema alerta quando há medicamentos com prazo de dois meses. Periodicamente, é realizada uma conferência manual dos stocks no armazém.[1]

Uma das sinaléticas a ter em conta são as regras de nomenclatura LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*). Estes medicamentos requerem uma atenção especial, pois têm nome ortográfico, fonético ou aspeto similar que podem ser facilmente confundidos e originar a trocas medicamentosas.[4] Sendo assim, a Direção Geral de Saúde (DGS) desenvolveu uma Norma de Orientação Clínica (NOC) com a finalidade de ajudar as instituições de saúde a implementar práticas seguras que ajudem os profissionais de saúde a identificar corretamente estes medicamentos. O HSM adotou estas orientações da NOC "Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes", assegurando uma gestão adequada do medicamento, evitando erros de troca de medicação e promovendo a segurança do doente (anexo 3.2). Tendo em conta a norma nº20/2014 da DGS, para este grupo de fármacos, é adotada uma sinalização nas etiquetas com um sinal "STOP", acompanhado do método *Tall Man Lettering*. É um método de alteração gráfica que recorre à inserção seletiva de letras maiúsculas no meio das denominações de medicamentos ortograficamente semelhantes para auxiliar na sua diferenciação.[4]

Segundo a norma nº014/2015 da DGS, os medicamentos de alerta máximo ou de alto risco são "medicamentos que possuem um risco aumentado de provocar dano significativo ao doente em consequências de falhas no seu processo de utilização". Este grupo de medicamentos costuma estar associado a margens terapêuticas estreitas ou reações adversas graves. A sinalética destes medicamentos encontra-se implementada nos SF do HSM, ajustada aos que são utilizados na instituição, de forma que sejam identificados facilmente por todos os profissionais de saúde (anexo 3.3). A sinalização é realizada através de um sinal de perigo, mas com o triângulo invertido.[5]

Denotar que, para o mesmo medicamento, mas com dosagens diferentes utilizam-se cores indicativas, sendo a cor verde a dosagem mais baixa, o amarelo/laranja as dosagens

intermédias e por último, a cor vermelha para as dosagens mais altas. As etiquetas identificativas têm ainda no seu topo uma barra, que consoante a forma farmacêutica do medicamento irá apresentar uma determinada cor, definida pelos SF.

Neste armazém principal, para além destes produtos mencionados anteriormente, encontram-se acondicionados em prateleiras próprias, os produtos dietéticos (nutrição parentérica e entérica), os produtos oftálmicos, contracetivos (pílulas, preservativos, dispositivos intrauterinos e outros), produtos de aplicação tópica e todo o material de penso e emplastros. Os medicamentos termolábeis estão acondicionados nos frigoríficos, como por exemplo, Hd, vacinas, insulinas e outros, de forma a manterem a sua estabilidade. A temperatura encontra-se definida entre os 2ºC a 8ºC, isento de condensação de humidade.[1] Os frigoríficos possuem sensores adequados para monitorizar a temperatura e são sincronizados com um sistema de alarme sonoro e eletrónico, caso a temperatura passe o intervalo de valores ideais.[1] Também se encontra neste armazém dois cofres: um cofre para os E e P e, outro, onde está guardado os antivirais para a Hepatite C. Este último, devido ao enorme custo a que está associado o tratamento. Acompanhado destes cofres está um armário com fechadura, especificamente para as Bz.

Os medicamentos citotóxicos são armazenados na área branca, secção própria para este tipo de preparações, em dois armários e num frigorífico. Estão organizados por ordem alfabética da sua DCI.

No ambulatório, podemos encontrar medicamentos, maioritariamente, biológicos. Estes estão organizados num armário e em dois frigoríficos: frigorífico 9 e frigorífico 3. Este último, destina-se ao Hospital do dia.

Os gases medicinais, devido ao seu grande volume, encontram-se fora do espaço físico da farmácia.

Para finalizar, as matérias-primas encontram-se armazenadas no laboratório de farmacotecnia, facilitando o seu acesso ao operador responsável por este tipo de preparações.

As minhas primeiras duas semanas de estágio foram passadas nos armazéns, o que me permitiu obter um conhecimento mais profundo sobre a medicação a nível hospitalar, mais propriamente, no HSM, tendo como tarefa realizar uma lista de todos os medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos. Nesta lista, foi incluída a dosagem, a forma farmacêutica, a via de administração e as indicações terapêuticas.

4. Distribuição

A distribuição de medicamentos é sem dúvida uma das áreas mais importantes nos SF. Esta área engloba diversos objetivos, tais como: garantir não só o cumprimento da prescrição como a administração correta do medicamento, racionalizar o uso de medicamentos e os custos com a terapêutica, diminuir os erros relacionados com a medicação, monitorizar a terapêutica e reduzir o tempo de enfermaria dedicado às tarefas administrativas e manipulação dos medicamentos.[1]

Atualmente, a ULSG é composta por dois hospitais e treze centros de saúde, o que leva a que a distribuição de certa forma seja diferente do que acontece num só hospital. Sendo assim, toda a medicação inicia o seu processo de distribuição nos SF de HSM. Esta área assume, sem dúvida, um papel crucial no circuito do medicamento, pois assegura não só que os doentes tenham acesso à terapêutica prescrita, como garante a monitorização e a utilização segura, racional e eficaz da mesma.

A prescrição é maioritariamente eletrónica com o auxílio do programa informático GHAF. Este programa é utilizado para gerir o circuito do medicamento, permitindo ter acesso a informação importante e evitar qualquer tipo de problema relacionado com a interpretação da prescrição e possíveis erros relacionados com a dose, posologia e forma farmacêutica, por exemplo. Para além da prescrição, também se efetua a validação da própria pelo GHAF.

A validação da prescrição é um dos passos mais importantes durante a distribuição e é nesta etapa que o farmacêutico se sobressai. O farmacêutico utiliza para além do GHAF, outros programas informáticos que o auxiliam a detetar possíveis erros de prescrição e a validar esta, sempre com o mesmo objetivo, a saúde e o bem-estar do doente.

São executados vários sistemas de distribuição no SF do HSM como, a Distribuição Tradicional, a Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), a Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados, a Distribuição a doentes em Regime de Ambulatório e um circuito separado que envolve a Distribuição de medicamentos sujeitos a Controlo Especial.

Esta secção é constituída por 6 farmacêuticos e cada um deles é responsável por um ou mais tipos de distribuição, estando também divididos por serviços clínicos.

Durante o meu estágio curricular, tive a oportunidade de acompanhar de perto todo o trabalho desenvolvido pelos farmacêuticos nesta área, durante 2 semanas e colaborar em cada um dos diferentes circuitos de distribuição.

4.1 Distribuição tradicional

Este sistema de distribuição consiste na dispensa de medicamentos e produtos de saúde a certos serviços do hospital para a manutenção de stocks pré-definidos existentes nas enfermarias de cada serviço. Desta forma, os profissionais de saúde conseguem agir em situações de urgência e administrar os medicamentos rapidamente. Os principais produtos de saúde dispensados através deste tipo distribuição são antissséticos, soluções injetáveis de grande volume, material de penso e desinfetantes.

Esta distribuição, geralmente, é efetuada uma vez por semana, no dia estabelecido para cada serviço. Pode-se fazer qualquer pedido até ao dia do envio da respetiva medicação. Em caso deste pedido ser feito após essa data, a medicação já será apenas dispensada na semana seguinte. Porém, em caso de necessidades e consoante o consumo, o enfermeiro-chefe pode fazer um pedido extra perfil, ou seja, requisições à farmácia com a quantidade que precisam para completar o seu stock de forma a evitar a rutura deste. Estas requisições são posteriormente analisadas, verificando se existe alguma discrepância comparativamente ao normal, sendo validadas ou não, pelo farmacêutico responsável por esse serviço clínico. Caso o pedido seja validado, a medicação é preparada por um TSDT e colocada numa caixa identificada com o respetivo serviço. Esta deverá ser conferida pelo farmacêutico responsável e, subsequentemente, entregue pelo técnico auxiliar no respetivo serviço antes do dia que era suposto.

Nos Centros de Saúde, as requisições também são enviadas segundo dias estipulados, mas mensalmente. Os pedidos realizados podem ir desde material de penso, medicação, desinfetantes e antissséticos, soluções de grande volume, contracetivos até vacinas, inclusivamente, vacinas contra o SARS-CoV-2. Após efetuada a validação pelo farmacêutico responsável, o pedido é processado e enviado para o Centro de Saúde.

A distribuição tradicional permite que haja sempre medicação nos centros de saúde e nas enfermarias, sendo umas das grandes vantagens desta. Contudo, não é possível que seja realizado um controlo exato e preciso das quantidades enviadas relativamente às quantidades que estão a ser verdadeiramente despendidas, dificultando a rentabilização dos recursos existentes e o uso racional do medicamento. Sendo assim, os SF realizam uma conferência física do stock de cada serviço trimestralmente, de forma a evitar o desperdício e a tentar otimizar o seu uso. Se necessário, o stock também é ajustado.

A DIDDU é preferida em relação à distribuição tradicional, uma vez que permite um maior controlo no consumo da medicação e produtos que são enviados para os serviços.

4.2 Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU)

A DIDDU é um sistema de distribuição que assegura a dispensa de medicamentos por um período de 24 horas por cama, segundo o perfil farmacoterapêutico de cada doente. Os principais objetivos desta distribuição são: diminuir o risco de interações; racionalizar a terapêutica; aumentar a segurança no circuito do medicamento; melhorar o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes; reduzir os desperdícios e melhorar a estimativa dos custos em relação ao uso do medicamento; e aumentar o tempo dos enfermeiros para se dedicarem aos cuidados do doente invés de o diminuírem com questões relacionadas com a gestão dos medicamentos.[1]

No HSM, os serviços abrangidos por este tipo de distribuição são: cardiologia, psiquiatria, medicina A, medicina B, cirurgia, pneumologia, ortopedia, UCI, unidade de acidentes vasculares, ginecologia e obstetrícia. Estes serviços estão atribuídos a cada um dos seis farmacêuticos responsáveis pela distribuição e vão rodando entre eles, anualmente.

Como referido anteriormente, a distribuição é feita para cobrir as necessidades de 24 horas de tratamentos, individualizada por toma, sempre que possível. Apesar dos SF do HSM funcionarem continuamente, ao fim-de-semana, o pessoal presente é bastante reduzido, o que torna difícil a continuidade da preparação de medicação em dose unitária. Esta funciona apenas nos dias úteis, pelo que para garantir a farmacoterapia para o fim-de-semana, esta tem de ser preparada antecipadamente. Sendo assim, na sexta-feira é preparada a medicação para três dias: sexta-feira, sábado e domingo. A medicação de sexta-feira é conferida e enviada para os serviços no próprio dia, enquanto a do fim-de-semana é conferida e enviada pelas pessoas que estiverem a trabalhar nesse período.

A DIDDU é iniciada através da prescrição médica pelo GHAF, no qual ocorre uma alteração marcada a vermelho ou laranja sobre o nome do doente. No início da manhã, o farmacêutico responsável por cada serviço, verifica a prescrição ou alterações da mesma, se já existir. Para a validação, o farmacêutico utiliza não só o GHAF, mas outros programas como o *ModuLab*, para a consulta dos resultados das análises clínicas do doente ou o *Sclínico*, para ter acesso ao processo do doente, inclusive diagnóstico médico. Todas estas ferramentas ajudam o farmacêutico a detetar possíveis erros de prescrição, tais como: duplicação terapêutica; posologias inadequadas; alergias ou intolerâncias relevantes; e a fazer ajustes posológicos ou adequação da dose. Sempre que necessário,

o farmacêutico entra em contato com o médico prescritor para esclarecer qualquer dúvida ou dispõe de alertas no GHAF, nos locais apropriados.

Realizada a prescrição, inicia-se o processamento da distribuição. Esta fase é efetuada no início da manhã e à hora de almoço, segundo um horário estabelecido. Salientar que ao longo da manhã, o farmacêutico vai estando atento ao GHAF de forma a detetarem alguma alteração na prescrição. Sendo assim, após o farmacêutico validar e processar a prescrição, os TSDT têm acesso à medicação a preparar naquele dia e, respetiva cama de cada serviço, através do sistema informático. A medicação é preparada em cassetes, devidamente identificadas com os dados dos doentes e do serviço, constituídas por gavetas com diferentes compartimentos. Esta preparação é totalmente manual e na sala de distribuição existem 4 secções, cada uma indicada a determinados serviços, estando o stock presente em cada um deles adaptado aos serviços correspondentes.

Terminada a preparação, é necessário conferir toda a medicação, efetuando-se uma dupla conferência pelo farmacêutico que validou esse serviço e pelo TSDT que a preparou. O farmacêutico através do GHAF, acede ao serviço e vai abrindo o perfil de cada doente, lendo em voz alta a medicação e a quantidade de cada medicamento que lhe foi prescrita e validada. O técnico vai averiguando a gaveta do doente e, no final, ambos assinam uma folha em conforme foi realizada a dupla conferência. Importante mencionar que em cada serviço existem também fichas reservadas ao registo de erros de medicação detetados pela enfermagem.

Efetuada a verificação da dose unitária, a medicação é entregue às enfermarias. Todas as administrações são registadas no mesmo programa informático, GHAF, de forma que todos os profissionais de saúde tenham a informação disponível.

A prescrição é realizada eletronicamente através do GHAF em todos serviços, exceto com a UCI. Os cuidados intensivos é o único serviço no qual se efetua prescrições manuais, em folhas de prescrição terapêutica para cada doente. Estas folhas são constituídas por um conjunto de informações importantíssimas, tais como: identificação do doente e do médico; data e hora da prescrição; medicação fixa; perfusões; antibioterapia; alimentação parentérica e/ou entérica e observações. Todas estas informações ajudam o farmacêutico responsável a validar a prescrição e, consequentemente, este cria o perfil farmacoterapêutico manualmente no GHAF. A partir do momento em que está inserido no sistema informático, o procedimento é igual aos outros serviços. Realçar ainda que, no caso de haver perfusões, o farmacêutico ter de realizar as operações matemáticas necessárias.

Foi-me dado a oportunidade de introduzir a informação relativa à UCI no GHAF e, explicado como fazer os cálculos necessários no caso das perfusões. Na DIDDU, acompanhei os farmacêuticos responsáveis pelos diferentes serviços e tive a oportunidade de observar de perto não só todo o trabalho que é feito, mas o verdadeiro valor da intervenção farmacêutica.

4.3 Distribuição por reposição de stocks nivelados

A distribuição por reposição de stocks nivelados é nada mais, nada menos que uma variante da distribuição tradicional. Consiste na reposição de stocks nivelados de determinados medicamentos previamente definidos por farmacêuticos, médicos e enfermeiros dos respetivos serviços clínicos, tendo como objetivo principal a permanente existência destes nas enfermarias. Os níveis de stock são definidos com base na previsão dos consumos e necessidades específicas de cada serviço, por um período normalmente de uma semana.

Este tipo de distribuição é concretizado em vários serviços, tais como, os serviços de urgência, pediatria, obstetrícia, ginecologia, pneumologia, urgência pediátrica, entre outros. Deste modo, as enfermarias de cada serviço irão ter cassetes, constituídas por gavetas, onde são colocados os medicamentos e/ou produtos de saúde, identificados com a DCI, dosagem, forma farmacêutica e nível de stock predefinido.

A cada semana é efetuada uma verificação da quantidade existente em cada serviço, sendo a reposição realizada semanalmente em dias definidos, com a exceção do serviço de urgência que é reposto duas vezes por semana. A reposição é realizada pelos TSDT e antes da medicação ser enviada para os respetivos serviços, é conferida pelo farmacêutico.

Compete ao farmacêutico analisar os stocks regularmente e avaliar a necessidade de alterações com base no histórico de consumos. Este sistema de distribuição é preferível à distribuição tradicional, pois é permitido um maior controlo dos gastos por parte dos SF.

4.4 Distribuição em regime Ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatório apresenta vantagens, tais como, a possibilidade de o doente exercer o tratamento farmacoterapêutico no seu ambiente familiar e uma redução dos custos inerentes a um internamento hospitalar, e

seus riscos, havendo assim uma menor probabilidade de infeções nosocomiais. Esta distribuição resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância de determinadas terapêuticas, devido à possibilidade de efeitos secundários graves destas, e da necessidade de assegurar a adesão à terapêutica dos doentes. Os custos associados a estas terapêuticas são elevados, pelo que é muito importante a dispensa ser efetuada pelos SF hospitalares, de forma a que o utente tenha direito a 100% da comparticipação de certos medicamentos.[1]

A grande maioria dos medicamentos dispensados em regime de ambulatório não se encontram à venda nas farmácias comunitárias. A dispensa de medicamentos que não sejam de uso exclusivo hospitalar ao público não é permitida às farmácias ou serviços hospitalares, exceto: se na localidade não subsistir uma farmácia; se as farmácias pertencerem a Santas Casas da Misericórdia, tendo alvará de venda ao público; ou quando não existe no mercado local numa situação de emergência os medicamentos prescritos, sendo necessário que o doente apresente como prova de inexistência do medicamento, a receita médica com carimbo por parte das farmácias comunitárias em questão a comprovar que o medicamento se encontra esgotado ou escasso.[6] Os preços de venda dos medicamentos nestas situações não se encontram regulamentado, pelo que os SF devem cobrar aos doentes o preço de custo de aquisição do medicamento.[1]

A dispensa em ambulatório nos SF do HSM, é realizada num espaço com ligação direta ao exterior e de fácil acesso. Esta área assegura toda a privacidade e confidencialidade que o doente necessita, sendo todas as informações dadas durante o atendimento, ouvidas apenas pelo mesmo. São também garantidas todas as condições de luminosidade, temperatura e humidade. Nesta sala estão disponíveis todos os equipamentos necessários para o normal funcionamento do ambulatório, destacando-se o armazenamento dos medicamentos destinados a esta distribuição num armário e em dois frigoríficos no próprio local (descritos anteriormente, na secção 3.3), permitindo o fácil acesso por parte do farmacêutico responsável, e um programa informático que permite obter todas as informações sobre os registos dos utente, tais como, o diagnóstico clínico, a medicação dispensada, o médico prescritor e possíveis reações adversas.

A dispensa em regime de ambulatório, começa com a validação da prescrição por parte do farmacêutico responsável. Os médicos realizam a prescrição com auxílio do programa GHAF, o farmacêutico tem acesso a esta, e é conferido o nome do doente, o fármaco, a dose, a forma farmacêutica e a quantidade a dispensar. Na primeira vez que o utente recorre aos SF é realizado um cartão de identificação e assinado um termo de responsabilidade. Este termo certifica que o doente recebeu toda a informação relevante

não só ao uso, mas também à conservação do medicamento, e a responsabilização em cumprir a terapêutica e o correto acondicionamento do medicamento. Relativamente ao cartão de identificação, é um cartão da farmácia em forma de livro, que é preenchido com o utente, contendo informações de máxima relevância como o nome do doente, do médico prescritor, a consulta de especialidade e o número de processo, isto no exterior. No interior do cartão, é anotado o fármaco por DCI, respetiva dosagem e quantidade dispensada, a data e a assinatura do farmacêutico responsável pela dispensa. Sempre que o doente vai levantar a medicação, tem de apresentar este cartão de identificação. Pode ser feita a dispensa a pessoas que não o doente, caso este não tenha condições de se deslocar ao hospital. Neste tipo de situações, é obrigatório a identificação completa do sujeito que levanta a medicação.

A cedência de medicação é realizada de forma a fornecer a quantidade de medicamento suficiente para 30 dias de tratamento. No momento da cedência, deve-se registar as quantidades dispensadas de cada medicamento e respetivos lotes, e assegurar o registo da data de dispensa. Esta cedência por quantidade de tempo determinado permite monitorizar a adesão à terapêutica por parte do utente, através da comparação do consumo real com o consumo esperado em função da prescrição médica. O GHAF dá um alerta sempre que cada doente vai levantar a medicação, indicando ao farmacêutico se foi buscar mais cedo ou mais tarde do que devia, auxiliando nesta monitorização. Porém, existem exceções, e em certas situações a medicação pode ser dispensada para mais que um mês. Estes casos devem ser aprovados pelos conselhos de administração de cada instituição e estão normalmente relacionados a doentes cuja residência os impossibilita de se deslocarem todos os meses ao Hospital.[7]

A distribuição em regime de ambulatório, é geralmente compreendida por doentes que estiveram internados no HSM ou que são seguidos em consultas de especialidade, com algumas exceções, como é o caso de alguns medicamentos biológicos, podendo estes ser prescritos por médicos que não integram o Hospital.

Maioritariamente, a medicação dispensada no meio hospitalar é gratuita, existindo legislação específica. Estes medicamentos são bastantes dispendiosos, sendo difícil para muitas famílias conseguirem acarretar com os custos dos tratamentos.[8] Os fármacos que não se encontrem incluídos pela legislação requerem autorização da direção clínica do Hospital e da CFT para poderem ser dispensados, como por exemplo, a medicação contra a Hepatite B. Toda a medicação está abrangida no Formulário de Medicação Hospitalar, e sempre que necessário, é elaborado uma adenda ao formulário.

Os medicamentos que se destinam ao tratamento de doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiam de um regime excecional de comparticipação, segundo a Portaria nº48/2016.[9] Estes medicamentos necessitam de um registo mínimo, assegurado pelo farmacêutico responsável pela área do ambulatório. Este registo mínimo contém dados importantes, como a data de dispensa, o número de processo do utente, iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente, diagnóstico, terapêutica prescrita, data do fim de terapêutica, entre outros. O farmacêutico responsável, mensalmente, elabora um relatório com todos estes elementos do registo mínimo para cada fármaco e reporta ao INFARMED.

O farmacêutico tem um papel importantíssimo ao nível do aconselhamento e da farmacovigilância. Deve promover o uso responsável e correto da medicação prescrita, garantindo que o doente tem toda a informação referente ao uso do medicamento, inclusive a posologia, a via de administração, possíveis efeitos adversos e as condições corretas de acondicionamento, e deve assegurar que o utente sai dos SF com toda a informação para realizar a terapêutica em casa de forma segura e responsável.

Um dos grandes conselhos que me foi transmitido ao longo deste estágio foi a importância de adaptar o nosso discurso de utente para utente, apresentando sempre disponibilidade para responder a qualquer dúvida, e seja a terceira ou quarta vez que o doente se dirija aos SF, devemos sempre rever e promover o uso correto da terapêutica instituída.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de adquirir conhecimentos relevantes sobre os medicamentos dispensados em regime de ambulatório. A farmacêutica responsável forneceu-me uma lista completa de todos os medicamentos distribuídos em ambulatório, e tive como tarefa registar informações das principais indicações terapêuticas. Também me foi dada a oportunidade de realizar a dispensa dos medicamentos e respetivo aconselhamento ao utente, sob supervisão farmacêutica, e por último, ajudar na elaboração do relatório com os registos mínimos dos medicamentos sob regime excecional de comparticipação.

4.5 Distribuição para os cuidados primários

Como já referido anteriormente, a ULSG é constituída por 13 unidades de saúde de cuidados primários. Os SF do HSM para além de prestarem cuidados de saúde diferenciados, também são responsáveis por fornecer todos os medicamentos e produtos de saúde necessários a estes 13 centros de saúde.
Mais uma vez, através do GHAF, é realizada a requisição dos medicamentos e produtos de saúde pelos enfermeiros de cada centro de saúde, com exceção das vacinas. Para a requisição destas, é necessário enviar um *e-mail* para os SF com o stock disponível, e a farmacêutica responsável pela vacinação após analisar o pedido, gera a requisição no GHAF e fornece o suficiente para completar os stocks previamente definidos. As vacinas que são dispensadas, pertencem todas ao Plano Nacional de Vacinação (PNV).

Relativamente aos medicamentos e produtos de saúde, o farmacêutico, primeiramente analisa o pedido de forma a averiguar se as quantidades pedidas estão de acordo com o consumo normal, e se estiver tudo dentro da normalidade, valida o pedido. Após a validação, os TSDT preparam o requerido e no final, é efetuada a conferência pelos próprios e pelo farmacêutico antes de os produtos serem enviados.

O envio do pedido é efetuado mensalmente para cada centro de saúde, tendo cada Unidade de Cuidado Primário (UCP) um dia estabelecido para tal. Contudo, em caso de necessidade de medicamentos ou produtos de saúde urgentes, podem ser realizados pedidos extra-perfil e a encomenda ser enviada antes do dia estabelecido.

A maioria dos produtos enviados para os centros de saúde são material de penso, produtos farmacêuticos destinados para o planeamento familiar (preservativos masculinos e femininos, pílulas, dispositivos intrauterinos (DIU), entre outros) e vacinas.

Cada UCP tem a sua própria secção no programa informático GHAF. Ao entrar em cada uma destas secções, temos acesso aos perfis para cada tipo de produtos farmacêuticos, como por exemplo, o perfil de medicamentos, o perfil de vacinas, o perfil de material de penso, o perfil de planeamento familiar, entre outros. Estes perfis auxiliam o farmacêutico a ter um melhor controlo de stocks. Tendo em conta os consumos mensais de cada centro de saúde, o farmacêutico responsável poderá ter de realizar um ajuste dos níveis de stock dos produtos, ou seja, fazer uma atualização destes perfis. Esta atualização, é posteriormente, enviada ao enfermeiro chefe de cada centro para ver se está de acordo ou não com as alterações efetuadas.

Relativamente aos métodos contracetivos, como anéis vaginais, DIU ou implantes, é necessária uma justificação clínica para a dispensa destes. A requisição tem de vir acompanhada com o nome da utente, e se for a primeira vez que irá começar a usar, o pedido tem de ser aprovado primeiro pelo diretor clínico para que o farmacêutico possa dispensar.

4.6 Circuitos especiais de distribuição

4.6.1 Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas

Este grupo de medicamentos, devido ao seu potencial de abuso e uso para fins não terapêuticos, estão sujeitos a uma distribuição diferente dos outros medicamentos. Requerem um controlo e atenção especial, estando a sua preparação e dispensa a cargo de um Farmacêutico, uma vez que apenas estes profissionais têm acesso às chaves do armário e cofre onde esta medicação se encontra armazenada.

Estes medicamentos estão sujeitos a legislação especial, estando regulamentados pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 Janeiro, alterado pela Lei nº8/2019 de 1 de fevereiro, que define o "Regime Jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos" e pela Portaria n.º 981/98, que estabelece a "Execução das medidas de controlo de estupefacientes e psicotrópicos".[10–12]

A prescrição é realizada na mesma através do GHAF, mas a sua distribuição não é realizada juntamente com os outros medicamentos. A requisição destes medicamentos é efetuada através de um modelo próprio, o Anexo X, modelo nº1509 da Imprensa Nacional Casa da Moeda (anexo 3.4).[12] Para a realização de encomendas, é igualmente necessário o preenchimento de um formulário, o Anexo VII (anexo 3.5).[12]

Por norma, a requisição é realizada pelo enfermeiro chefe. Este contacta por via telefónica ou dirige-se aos SF, e solicita estes fármacos de acordo com as necessidades e consumo de cada serviço. O farmacêutico valida o pedido e de seguida, preenche o Anexo X, um formulário constituído por duas folhas autocopiativas, o original e o duplicado. É registado o número da requisição (sequencial), o serviço requisitante, o nome do medicamento por DCI, forma farmacêutica, dosagem e quantidade. Cada requisição, pode apenas conter uma substância ativa e no máximo 10 unidades dispensadas. No final, o formulário é datado e assinado pelo farmacêutico responsável, sendo o duplicado arquivado na farmácia. De seguida, estes medicamentos são preparados e colocados num saco transparente, identificados com o serviço a que se destinam de forma bem visível.

Posteriormente, o enfermeiro vai aos SF levantar a medicação, conferindo se o pedido está em conformidade com o dispensado e assina o Anexo X. A folha original segue para o respetivo serviço clínico, onde são registadas todas as administrações desse mesmo medicamento. Sendo assim, sempre que é efetuada uma administração, os enfermeiros colocam o nome do doente, o número do processo clínico, a data de administração, a dosagem administrada e o profissional que a realizou, num local apropriado na folha original do anexo X.

Assim que a quantidade dispensada for toda administrada, o modelo original é devolvido à farmácia para serem conferidos e arquivados num dossiê, juntamente com os duplicados. Se toda a medicação dispensada não for utilizada, esta é devolvida aos SF para que seja realizada a verificação dos registos e o stock é atualizado.

Toda a entrada e saída de Bz, E e P é registada numa folha de Excel pela farmacêutica responsável. Semanalmente, desloca-se ao armário e cofre onde estes estão armazenados e é realizado uma contagem física, de forma a conferir se o stock real é equivalente ao stock informático. A lista de todos os movimentos (entradas e saídas) realizados com estes medicamentos são enviados trimestralmente ao INFARMED.

No decorrer do meu estágio, auxiliei a farmacêutica responsável por este circuito a organizar os vários Anexos X por ordem sequencial decrescente, a conferir se estavam convenientemente preenchidos, a registar a entrada e saída no programa Excel e por fim, a realizar a contagem física semanalmente.

4.6.2 Hemoderivados

Os medicamentos Hd, como o próprio nome sugere, são medicamentos derivados do plasma humano e fazem parte de um grupo muito específico e diferenciado de fármacos. São constituídos por proteínas plasmáticas de interesse terapêutico que não se conseguem sintetizar através de métodos convencionais. As principais classes de Hd são a albumina humana, os fatores de coagulação e as imunoglobulinas.[13]

Este grupo de medicamentos está regulado, atualmente, pelo Despacho Conjunto nº1051/2000, de 14 de setembro de 2000, que estabelece como deve ser realizado o registo da requisição médica, distribuição para os serviços e administração aos doentes. Para a requisição deste tipo de medicamentos é obrigatório o preenchimento de um impresso próprio, o modelo nº1804, exclusivo da Imprensa Nacional Casa da Moeda. Este é constituído por duas vias: a Via Serviço e a Via Farmácia, sendo esta última autocopiativa, contendo as instruções relativas ao preenchimento, circuito e arquivo (anexos 3.6 e 3.7).[14]

O farmacêutico quando recebe a prescrição, tem de conferir se o quadro A e o quadro B estão devidamente preenchidos por parte do serviço requisitante. O quadro A contém a

informação relativa à identificação do doente e do médico, e no quadro B é colocada a justificação clínica. Após verificação destes parâmetros, o farmacêutico valida a prescrição e preenche o quadro C, onde consta o tipo de Hd/dose, a quantidade, o número de lote, laboratório de origem e número de CAUL.[14] Este certificado é autorizado pelo INFARMED e é arquivado num dossiê próprio aquando da sua receção, para ser consultado sempre que preciso. Para cada lote, também é elaborado um certificado de análise, sendo este também arquivado num dossiê destinado a esse efeito.

Após preenchimento do quadro C, o farmacêutico procede então à preparação do Hd em questão. Este é colocado num saco com o nome do serviço clínico juntamente com a via de serviço, sendo esta constituída pelo quadro D, ficando a via farmácia guardada nos SF. O quadro D deve ser preenchido pelo enfermeiro quando o Hd é administrado e fica arquivado no processo clínico do doente. O Hd fornecido é devidamente etiquetado com a identificação do doente (nome completo, idade, cama) e do serviço requisitante.

No final de todo este procedimento, o farmacêutico responsável dispensa os fármacos informaticamente, dando "baixa" destes. O método de dispensa é equivalente para todos os Hd, com a exceção do plasma humano. Como se encontra armazenado numa arca a -41ºC, a uma temperatura muito baixa, o farmacêutico, primeiramente tem de descongelá-lo com um aparelho adequado a 35/36ºC. O resto do processo é tal e qual o mencionado, anteriormente.

Toda a documentação referente aos medicamentos Hd, como o CAUL, o número de lote, o fabricante, os registos hospitalares destes fármacos, é arquivada por um período não inferior a 50 anos, de forma que caso algum doente sofra uma reação adversa protagonizada pelo uso de um Hd seja possível estabelecer uma eventual relação de causalidade.

Durante o estágio curricular, foi-me concebida a oportunidade de observar de perto por diversas vezes esta distribuição, de etiquetar estes medicamentos e assistir ao preenchimento do quadro C da Via Farmácia.

5. Produção e controlo

5.1 Preparação de Nutrição Parentérica

Uma boa nutrição é essencial para a recuperação do doente, condicionando a evolução da patologia e o êxito da terapêutica instituída. Porém, a malnutrição é uma questão frequente, atingindo cerca de 50% dos doentes em regime hospitalar com tendência a aumentar, principalmente no internamento.[15]

O objetivo de um suporte nutricional é fornecer uma nutrição equilibrada, ou seja, fornecer nutrientes em quantidades e proporções adequadas, de forma a evitar ou

compensar as alterações metabólicas indesejáveis, prevenindo ou corrigindo estados de malnutrição. A nutrição pode ser dividida em três tipos: oral, entérica e parentérica.[15]

A nutrição entérica consiste na forma de nutrição no qual os nutrientes são administrados por sondas nasogástricas, sendo colocadas por gastrostomia/jejunostomia cirúrgica ou endoscópica. Se o tubo digestivo não for passível de utilização ou possuir absorção ineficiente, pode-se recorrer à nutrição por via parentérica (endovenosa) através da veia periférica ou central.[16]

As formulações para a nutrição parentérica podem ser preparações extemporâneas ou preparações injetáveis. Os macronutrientes são veiculados por soluções concentradas de glucose, soluções de aminoácidos essenciais e não essenciais e emulsões lipídicas, apresentando concentrações variáveis.[16]

Apesar de as instalações no HSM serem recentes, os SF, atualmente, não têm instalações para a manipulação de bolsas de nutrição parentérica. Sendo assim, a reconstituição e/ou aditivação (com eletrólitos, oligoelementos ou vitaminas) das bolsas de nutrição são realizadas nas enfermarias dos respetivos serviços.

Os SF do HSM possuem tanto bolsas bicompartimentadas como bolsas tricompartimentadas com diferentes constituições em macronutrientes e micronutrientes. A aditivação deve anteceder a reconstituição e esta não deve ser feita no compartimento dos lípidos, pois estes possuem uma cor branca bassa e em caso de ocorrer alguma incompatibilidade, como por exemplo precipitação, não se vai observar.

5.2 Reconstituição de Fármacos Citotóxicos

Nos SF do HSM a reconstituição de fármacos citotóxicos é uma das principais tarefas farmacêuticas. Estas preparações destinam-se, principalmente, às neoplasias do trato digestivo, trato urinário (próstata e bexiga) e trato respiratório (pulmão).

A prescrição das terapêuticas é realizada, mais uma vez, com o auxílio do sistema informático GHAF. Depois de prescrita pelo médico, esta tem de ser confirmada pelo enfermeiro para posteriormente ser validada pelo farmacêutico responsável e ser iniciada a sua preparação. As prescrições são orientadas através de protocolos internos específicos para cada uma das patologias, previamente estabelecidos, onde se encontra a DCI, dosagem baseada na superfície corporal, velocidade de perfusão e periocidade.

Apesar de a prescrição ser realizada informaticamente, no final de cada semana, os enfermeiros enviam para os SF uma lista com os ciclos previstos para a semana seguinte com o nome de todos os doentes e a terapia associada a cada um deles.

A preparação destes fármacos é efetuada numa área específica dos SF, a Área Branca, destinada apenas a este tipo de atividade. Esta zona é constituída por uma área de produção (sala limpa), uma antecâmara e uma sala exterior.

Na sala exterior podemos encontrar os frigoríficos e os armários onde estão guardados os princípios ativos e veículos deste tipo de medicamentos e todo o material necessário para a sua preparação. Para além dos fármacos citotóxicos, também estão armazenados neste local, os medicamentos para amenizar alguns efeitos secundários, como antieméticos e corticosteroides.

A antecâmara é o local onde os profissionais de saúde responsáveis pela preparação de citotóxicos se equipam com material apropriado que garante a segurança do operador e das preparações. O equipamento é constituído por uma farda, bata, touca, dois pares de luvas, proteção para os pés, socas e máscara para proteção de partículas sólidas e líquidas (P3SL). O segundo par de luvas deve ser trocado periodicamente, entre 30 minutos a 1 hora, uma vez que a permeabilidade destas aumenta com o tempo de contacto. A máscara deve ser substituída sempre que o operador verifique resistência ao respirar.[17]

Por último, a sala limpa, o local onde se realiza preparação dos citotóxicos. Esta possui uma pressão de ar negativa e está equipada com uma câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFLV) classe IIB, contendo dois filtros *High-Efficiency Particulate Arrestance* (HEPA), que filtram o ar que entra na área de trabalho e sai para o exterior.[1]

As condições ambientais da Área Branca, particularmente a sala de preparação, estão sujeitas a um controlo rigoroso, efetuando-se diariamente um registo da pressão, temperatura e humidade. Estes registos são efetuados numa folha destinada a este efeito, sendo também registado o tempo de permanência dentro da sala de preparação dos profissionais de saúde e os lotes de todos os medicamentos preparados e materiais utilizados.

Para além disto, é muito importante realizar-se um controlo biológico, semanalmente, com o auxílio de placas de gelose de sangue. As placas têm de estar em contacto tanto com o ar da sala como o ar da câmara por um período máximo de 4h, sendo deixadas abertas e posicionadas dentro da CFLV e na zona à volta da câmara. É também usada outra placa de gelose de sangue, onde são colocadas dedadas das luvas do operador, no final da manipulação, e zaragatoas que são passadas por diversos locais (bancada, paredes da câmara, carro de apoio, *transfer*, tabuleiro superior e inferior) para posteriormente serem semeadas em placas. Todas as placas são enviadas ao laboratório de microbiologia para incubação e posterior análise.

A preparação de citotóxicos é realizada por dois profissionais de saúde, o farmacêutico responsável e um TSDT. O farmacêutico tem a responsabilidade de validar a prescrição, supervisionar todo o processo, disponibilizar todo o material necessário para a manipulação, acondicionar e identificar corretamente todos os medicamentos, e conferir se no final está tudo conforme o prescrito. O TSDT é responsável pela manipulação do citotóxico, apresentando formação adequada para exercer esta importante tarefa.

Embora certos citotóxicos tenham estabilidade durante algum tempo, nos SF do HSM estes fármacos são preparados para administração diária, tentando sempre que a administração seja efetuada a seguir à manipulação. O farmacêutico inicia a preparação quando os enfermeiros confirmam a presença do utente, no GHAF (nome do utente passa de cor alaranjada para verde).

Após receber confirmação do serviço de oncologia, o farmacêutico responsável efetua a validação da prescrição acedendo ao perfil farmacoterapêutico do doente, onde se encontra informações importantes como o peso, idade, altura e superfície corporal do doente. É verificado se a terapêutica prescrita é adequada à patologia, às condições de administração (solução, volume e via de administração), à duração do tratamento, estabilidade, compatibilidade e conservação das preparações.

Uma vez realizada a validação, são impressas etiquetas para a identificação das preparações, e se necessário a guia de preparação. As etiquetas contêm dados importantes, tais como o nome do doente, o número de ciclo, número de processo, regime quimioterapêutico (DCI e dosagem), volume total, duração da perfusão, via, forma farmacêutica, condições de conservação e data. Estas são imprensas em duplicado, para que uma seja colada no soro e a outra no papel de alumínio que se coloca à volta do mesmo.

A seguir, é selecionado todo o material e medicamentos necessários. Estes são colocados num tabuleiro metálico, pulverizados com álcool a 70% e/ou limpos com toalhetes desinfetantes e colocados no interior do *transfer*. Antes de se iniciar a preparação, a CFLV é limpa por um TSDT com álcool a 70%. A limpeza deve ser realizada em sentido descendente, ou seja, de cima para baixo, da zona mais limpa para a mais suja. Uma vez por semana é efetuada uma limpeza na sala limpa com detergente seguida de uma desinfeção com álcool isopropílico esterilizado, de forma a remover o excesso de detergente. A CFLV deve ser ligada 30 minutos antes de se iniciar o procedimento em questão.[17]

No final da preparação, a farmacêutica responsável confirma se todas as preparações estão de acordo com as prescrições, e são armazenadas em pequenos contentores herméticos, para que o auxiliar do serviço requisitante os possa vir buscar.

Todo o resíduo proveniente da preparação dos citotóxicos, incluindo material cortante/perfurante contaminado ou não contaminado e possíveis remanescentes, é colocado num contentor rígido amarelo que se encontra no interior da câmara (este nunca deve interferir com o fluxo). Posteriormente, estes pequenos contentores são inseridos num contentor/saco vermelho e enviados para incineração. O restante material contaminado não cortante e perfurante (luvas, batas, toucas) também é colocado neste saco vermelho, enquanto o material não contaminado é colocado em sacos pretos.[17]

Os procedimentos relativos à limpeza, manutenção, preparação e utilização de equipamentos desta área e derrames, encontram-se guardados em lugares bem definidos, sendo atualizados com frequência. No HSM, existem dois kits de derrames, estando localizados na antecâmara e no serviço de oncologia.

No decorrer do meu estágio curricular, realizei uma listagem de todos fármacos existentes nesta área e analisei os procedimentos de atuação ao pormenor. Tive a oportunidade de ajudar a preparar a medicação de suporte e assisti à preparação de citotóxicos.

5.3 Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis

O farmacêutico hospitalar é responsável pela preparação de medicamentos manipulados, e deve seguir a Portaria nº594/2004, de 2 de Junho, onde consta as "Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar" e o Decreto-Lei nº95/2004, de 22 de abril que regulamenta a preparação de medicamentos manipulados, de forma que seja assegurado a qualidade de todo o processo.[18,19] Na presente Portaria estão especificadas as boas práticas relativas à manipulação de formas farmacêuticas, ao acondicionamento das matérias-primas, ao controlo de qualidade, à rotulagem, materiais de embalagem e os critérios que as instalações e equipamentos têm de cumprir.[18]

Os SF do HSM apresentam uma área destinada à preparação de medicamentos manipulados, o laboratório de farmacotecnia. O laboratório encontra-se devidamente equipado, cumprindo os critérios descritos na Deliberação nº1500/2004, de 7 de dezembro.[20] Tanto as matérias-primas como os produtos destinados ao acondicionamento são acompanhados do respetivo certificado de análise que comprovam que estão dentro das especificações definidas pela Farmacopeia Portuguesa, assegurando-se a qualidade do produto e a segurança do doente. Os certificados são guardados num dossiê próprio, devidamente identificados.

Antes de se iniciar a preparação, a prescrição do medicamento manipulado é recebida nos SF via receita médica. Esta é analisada e validada pelo farmacêutico, sendo posteriormente preparada.

Durante a realização deste tipo de preparações, é importante identificar corretamente a ficha de preparação, de acordo com o Formulário Galénico Português. Primeiramente, é registado o lote da preparação (definido segundo critérios dos SF), a data da preparação, nome do doente e/ou serviço clínico, nome do médico prescritor e indicação da preparação. De seguida, é preenchido um quadro correspondente às informações sobre as matérias-primas utilizadas (lote, laboratório, validade, quantidade teórica e quantidade real). Após esta primeira fase, o farmacêutico responsável rubrica cada etapa

do procedimento conforme o vai realizando, calcula o prazo de utilização do preparado e preenche o quadro referente ao acondicionamento (lote e capacidade). No final da preparação, é verificado se as caraterísticas organoléticas, pH e quantidade estão de acordo com o determinado, e se sim, o farmacêutico aprova o procedimento e o manipulado em questão.

Todas as preparações devem ser corretamente identificadas e nos SF do HSM já existem rótulos previamente feitos. Estes são constituídos pelo nome da substância ativa por DCI, dosagem, número de lote atribuído, prazo de validade, posologia, volume total e o nome do serviço/doente. Uma etiqueta igual à utilizada para acondicionar a preparação, é afixada na guia de preparação.

Durante o estágio, assisti e auxiliei na preparação de algumas preparações farmacêuticas não estéreis, nomeadamente: suspensão oral de nistatina composta e solução de trimetropim a 1%.

6. Reembalagem

A reembalagem e rotulagem de medicamentos unidose é uma área dos SF que permite dispor do medicamento na dose prescrita de forma individualizada (dose unitária), reduzindo o tempo das enfermarias na preparação da medicação a administrar e a contaminação desta, protegendo o medicamento dos agentes ambientais, e possibilita a diminuição dos erros de administração e dos custos. Todos os procedimentos realizados nesta área devem ser executados de forma a assegurar a segurança e qualidade do medicamento, devendo estar devidamente equipada.[1]

A reembalagem é normalmente utilizada para os medicamentos que necessitam ser fracionados para se obter a dose pretendida. Este processo só é possível realizar-se, se o medicamento após o fracionamento conter a mesma quantidade de princípio ativo em cada parte. Não obstante, também é realizada a reetiquetagem nos medicamentos que não apresentem identificação correta nos blisters para a DIDDU.

Nos SF do HSM esta tarefa é efetuada por um TSDT numa sala exclusivamente para reembalagem, estando equipada com um aparelho semiautomático próprio para este efeito e suporte informático. No computador são inseridos os dados necessários para a reembalagem e rotulagem.

Os medicamentos reembalados são armazenados em unidose, em blister de plástico e corretamente etiquetados com DCI, dose, lote original, lote interno e prazo de validade. O lote interno atribuído é conforme o pré-definido pelos SF para esta secção e corresponde ao abecedário (consoante o número de reembalagens no dia), seguido do dia, mês e ano. Por exemplo, o lote da terceira embalagem do dia 13 de Outubro seria

C13102021. Relativamente ao prazo de validade, este nunca pode exceder os 6 meses. Se o medicamento original possuir um prazo de validade inferior a esse período, é atribuído o prazo desse mesmo.

No final do reembalamento é preenchido um documento próprio, registando-se os dados do que se reembalou e um exemplo do rótulo. São também registados todos os medicamentos que são desperdiçados, ora por terem caído ora por terem sido danificados pelo aparelho. Os medicamentos reembalados são guardados numa caixa devidamente identificada, sendo posteriormente verificados e validados (inclusive a rotulagem e as fichas de preparação) pela farmacêutica responsável.

O farmacêutico é responsável pela verificação e validação de todo o processo, sendo que os medicamentos só podem ser utilizados após serem validados pelo farmacêutico responsável por esta área.

Durante o estágio tive a oportunidade de poder conferir alguns medicamentos reembalados sob supervisão da farmacêutica responsável.

7. Farmacocinética Clínica

A farmacocinética clínica é uma das principais áreas da farmácia hospitalar, tendo como objetivo principal uma correta administração do fármaco através da medição dos seus níveis séricos, permitindo um controlo terapêutico individualizado. Esta monitorização permite minimizar situações de subdosagem ou sobredosagem em classes de medicamentos com janela terapêutica estreita ou medicamentos com elevada variabilidade farmacocinética.[1]

Nos SF do HSM é efetuado a monitorização do doseamento sérico da vancomicina, gentamicina e amicacina, sendo a primeira a mais frequente. A gentamicina e a amicacina são fármacos concentração-dependente, enquanto a vancomicina trata-se de um fármaco tempo-dependente.

Após o médico proceder à requisição para ser efetuado o doseamento, os enfermeiros realizam a recolha de amostras, sendo enviadas posteriormente para o laboratório. Os resultados das análises clínicas realizadas pelo utente ficam disponíveis no *Modulab*, no qual o farmacêutico tem acesso. Com o auxílio deste programa informático são recolhidos parâmetros analíticos importantes, como os valores de concentração plasmática do vale, do pico ou estado estacionário do fármaco em questão e a concentração da creatinina sérica (fundamental em doentes com insuficiência renal).

O farmacêutico introduz os dados relativos do doente (idade, género, peso, altura, dose prescrita, duração do tratamento) e os parâmetros clínicos do próprio, num programa informático que efetua o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos, o *PrecisePK*. Este

programa é uma implementação recente por parte dos SF do HSM, tratando-se de um programa mais seguro, mais fidedigno, permitindo trabalhar-se com doses mais baixas que o programa anteriormente utilizado. O programa calcula a *clearence* de creatinina e é realizada uma comparação entre as concentrações de análise e os intervalos de referência. Caso estejam abaixo do que deviam, é sugestivo que o fármaco se encontra em concentrações subterapêuticas, podendo levar ao desenvolvimento de resistência microbiana. Neste caso, aumenta-se a dose e/ou a frequência de administração. Se os valores estiverem acima, é indicativo de sobredosagem e deve-se diminuir a dose e/ou aumentar o intervalo de administração.

O programa simula todas as concentrações que iremos obter com diferentes regimes posológicos, pelo que o farmacêutico responsável deve propor o regime mais indicado perante a situação clínica do doente, tendo também em conta, escolher a menor frequência de tomas sempre que possível (mais cómodo para o doente) e ajustar as quantidades para minimizar o desperdício.

Em caso de ajuste posológico, é feito um novo doseamento nas 48 horas seguintes. Se não houver alteração da dose, é efetuada uma nova monitorização sempre que haja alterações significativas do doente.

No final, o farmacêutico preenche uma ficha exclusiva e individualizada com todos os parâmetros obtidos, sendo posteriormente enviado ao médico toda a informação necessária.

Durante o estágio, acompanhei de perto a monitorização da vancomicina, inclusive a avaliação individual da posologia, através do doseamento sérico deste antibiótico.

8. Farmacovigilância

Todos os profissionais de saúde, incluindo os farmacêuticos hospitalares, integram a estrutura do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), tendo a obrigação de enviar informação sobre reações adversas que ocorram com o uso de medicamentos.[1]

O SNF é responsável pela monitorização da segurança dos medicamentos com AIM, avaliando os eventuais problemas relacionados com reações adversas a medicamentos e implementando medidas de segurança sempre que necessário.[21]

A farmacovigilância pretende melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública, através da deteção, avaliação e prevenção de Reações Adversas a Medicamentos (RAM).[21]

Apesar de todos medicamentos estarem sujeitos a ensaios clínicos antes de serem autorizados no mercado, podem existir reações adversas raras ou com aparecimento tardio, que não são detetadas no decorrer da fase experimental. Sendo assim, é

importantíssimo reportar todas as reações adversas, independentemente da sua gravidade. A informação recolhida de uma notificação de reação adversa não só garante a monitorização contínua eficaz da segurança do medicamento no mercado como permite caraterizar o contexto em que esta surge, particularmente os fatores que podem afetar a etiologia da reação.[21]

As notificações de reações adversas podem ser realizadas através do Portal RAM no site do INFARMED por profissionais de saúde e qualquer cidadão quer seja o doente que sofreu a reação quer seja um familiar ou cuidador.[21]

No decorrer do meu estágio não realizei nem assisti a nenhuma notificação de RAM.

9. Acompanhamento da Visita Médica

No decorrer do meu estágio, não tive a oportunidade de acompanhar um farmacêutico durante a visita médica. Uma das mudanças face à situação pandémica causada pelo vírus SARS-CoV-2 foi a interrupção temporária do acompanhamento por parte do farmacêutico na visita médica.

10. Comissões Técnicas Hospitalares

O farmacêutico, o especialista do medicamento, está dotado de conhecimentos imprescindíveis acerca deste. Por esta razão e pelo rigor científico da informação que presta, é parte integrante das equipas multidisciplinares do hospital, tendo um papel ativo nas comissões técnicas hospitalares, nomeadamente, a CFT, Comissão de Ética (CE) e no grupo de coordenação do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA).

10.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica

A CFT é regulamentada pelo Despacho n.º 2325/2017, de 2 de março, onde estão descritas as suas competências, composição e funcionamento.[22] A presente comissão tem como objetivo "propor, no âmbito das respetivas unidades de saúde, as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica". É constituída por seis a dez membros, em paridade entre médicos e farmacêuticos, tendo em conta o volume de medicamentos consumidos pelo hospital. Esta comissão é nomeada pelo conselho de administração, tendo a duração de 3 anos. A

presidência é da responsabilidade do diretor clínico do hospital ou por um médico especialista nomeado por este.[22]

A CFT possui diversas competências, tais como: atuar como órgão de ligação entre os serviços de ação médica e os serviços farmacêuticos; a aquisição de medicamentos que não constam no formulário e introdução de novos fármacos no mesmo; monitorizar a prescrição médica e se necessário, propor alternativas terapêuticas; colaborar com o SNF; e analisar a relação custo-eficácia do medicamento.[22]

10.2 Comissão de Ética

As CE têm vindo a desempenhar um papel fundamental na salvaguarda dos padrões de ética e apresentam como missão "contribuir para a observância de princípios da ética e da bioética na atividade da instituição, na prestação de cuidados de saúde e na realização de investigação clínica, em especial no exercício das ciências da saúde, à luz do princípio da dignidade da pessoa humana, como garante do exercício dos seus direitos fundamentais, bem como a integridade, confiança e segurança dos procedimentos em vigor na respetiva instituição".[23]

Esta comissão apresenta uma equipa multidisciplinar e é constituída por um número ímpar de membros (no mínimo cinco elementos, máximo onze), contando com a presença do farmacêutico. A CE é designada para um mandato de quatro anos, podendo ser renovável uma única vez, por igual período. Compete a esta comissão, zelar pelo respeito dos princípios éticos da dignidade pessoa humana, da beneficência, da justiça e da autonomia pessoal na prestação de cuidados de saúde.[23]

Todos os assuntos relacionados com os ensaios clínicos que decorrem na ULSG, são discutidos nesta comissão.

10.3 Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos

O PPCIRA tem como objetivo a redução das taxas de infeção associadas aos cuidados de saúde, principalmente através da prevenção da sua transmissão, e a criação de condições para um redução das resistências aos antimicrobianos, promovendo o uso correto destes fármacos.[24]

As competências deste programa são: desenvolver a estratégia de prevenção e controlo das infeções associadas aos cuidados de saúde, bem como a resistência das bactérias aos antibióticos; promover os mecanismos de notificação das infeções associadas aos cuidados de saúde nos termos definidos pela comissão europeia e em articulação com o sistema nacional de vigilância epidemiológica; e promover a criação de estratégias

multissectoriais de prevenção e controlo, não só das infeções associadas aos cuidados de saúde como também à resistências das bactérias aos antibióticos.[24]
No HSM, o farmacêutico também faz parte deste programa constituído por uma equipa multidisciplinar.

11. Informação e Documentação

O farmacêutico, deve manter atualizadas as suas competências, aptidões e capacidades técnicas/científicas, de forma a melhorar e aperfeiçoar a sua atividade. A aposta numa formação contínua torna-se essencial para o correto exercício da profissão farmacêutica. Um olhar atento às mudanças e inovações na área da saúde, permite ao farmacêutico proporcionar as terapêuticas mais adequadas e recentes, auxiliando na melhoria da resposta às necessidades dos doentes.

No decorrer do meu estágio, realizei uma apresentação sobre o meu tema de dissertação para todos os farmacêuticos do HSM. Neste trabalho abordei algumas áreas, como a síntese química e *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC).

12. Considerações Finais

O farmacêutico hospitalar desempenha sem dúvida um papel imprescindível e fundamental na prestação dos cuidados de saúde. A sua integração nas equipas multidisciplinares do hospital contribui não só para a promoção do uso correto e racional do medicamento, como para a garantia da eficácia e segurança das terapêuticas instituídas e, sobretudo, para a melhoria da qualidade de vida do utente.

Durante o meu estágio curricular nos SF do HSM, tive o privilégio e a oportunidade de conhecer e acompanhar diariamente, as atividades realizadas pelo farmacêutico hospitalar nas mais diversas áreas. Participei em todos os setores e atividades desenvolvidas, atualmente, pelos SF, no qual destaco a versatilidade da profissão farmacêutica, sempre apto para ajudar e todo o conhecimento que esta profissão exige todos os dias.

Por último, uma nota de agradecimento a toda a equipa dos SF do HSM por me terem recebido e integrado tão bem, pelo bom ambiente de trabalho e por todos os conhecimentos adquiridos ao longo destas sete semanas. Quero deixar um agradecimento particular ao Dr. Jorge Aperta, por toda a orientação ao longo do estágio, mas sobretudo, por toda a confiança e tranquilidade demonstrada e conselhos transmitidos.

Uma experiência muito enriquecedora tanto a nível pessoal como a nível profissional que me permitiu adquirir novas competências e novos conhecimentos para o meu futuro profissional.

13. Referências Bibliográficas

1 Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, *et al.* Manual da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde* 2005; : 69.

2 Ministério da Saúde. Despacho n.o 13 885/2004. *Diário da República* 2003; : 263.

3 Autorização de Utilização de Lote - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-utilizacao-lote.

4 Direção Geral de Saúde. Medicamentos LASA. *Norma nº 020/2014 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015* 2015; : 1–13.

5 DGS. Medicamentos de Alerta Máximo. *Norma nº 014/2015* 2015; : 1–7.

6 Assembleia da República. Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de Setembro. *Diário da República* 2000; : 23–4.

7 01/CD/2012 C informativa N. Manual da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde* 2012; **13**: 88.

8 Regimes excecionais de comparticipação - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao.

9 Nacional A. Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatoide , espondilite anquilosante , artrite psoriática , artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiem de um regime excecional de comparticipação Portaria n . º 48 / 2016 - Diário da República n . º 57 / 2016 , Série I de 2016-03-22. 2022; : 2–7.

10 Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro. Lei de Combate à Droga. 1993; : 1–39.

11 INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde. Lei n.º 8/2019, de 1 de fevereiro. 2019; : 780–5.

12 INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. *Legis Farm Compil* 1998; : 1–12.

13 Braga F. Medicamentos Derivados do Plasma Humano. *Rev da Ordem dos Farm* 2013; **107**: 1–2.

14 INFARMED IP. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. *Legis Farm Compil* 2000; **1**: 1–4.

15 Sousa A, Martins C, Freitas O, Lourenço R. Manual de nutrição artificial. Ordem dos Farm. 2003.

16 INFARMED. Formulário hospitalar Nacional de Medicamentos. *Prontuário Ter* 2006; : 255.

17 Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar - Manual de preparação citotóxicos. 2013.

18 Ministério da Saúde. Portaria nº 594/2004, 2004-06-02. *Legis Farm Compil* 2004; **129**: 3441–5.

19 Saúde M da. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril do Ministério da Saúde. *Diário da República nº 95/2004, Série I-A 2004-04-22* 2004; **14**: 1–4.

20 INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004 de 7 de Dezembro de 2004. 2004; : 2004.

21 Farmacovigilância - INFARMED, I.P. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia.

22 Ministério da Saúde. Despacho n.º 2325/2017, de 17 de Março. *Diário da República* 2017; **2ª série**: 4913–4.

23 Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de Outobro. Regulamenta as Comissões de Ética para a Saúde. *Diário da República* 2018; **1ª série**: 4965–70.

24 Programa Nacional para a Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos – SNS. https://www.sns.gov.pt/institucional/programas-de-saude-prioritarios/programa-nacional-para-a-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos-2/.

ANEXOS

Anexo 1.1- Estratégia de pesquisa

PubMed

7-oxopregnenolona

1. 7-ketopregnenolone: 1
2. 7-oxopregnenolone: 1
3. Validation method: 590,019
4. 1 OR 2 AND 3: zero

7-oxoDHEA

1. 7-oxo-DHEA: 51
2. 7-keto-DHEA: 27
3. Validation method: 590,019
4. 1 AND 3: 3
5. 2 AND 3: 3
6. 1 OR 2 AND 3: 6

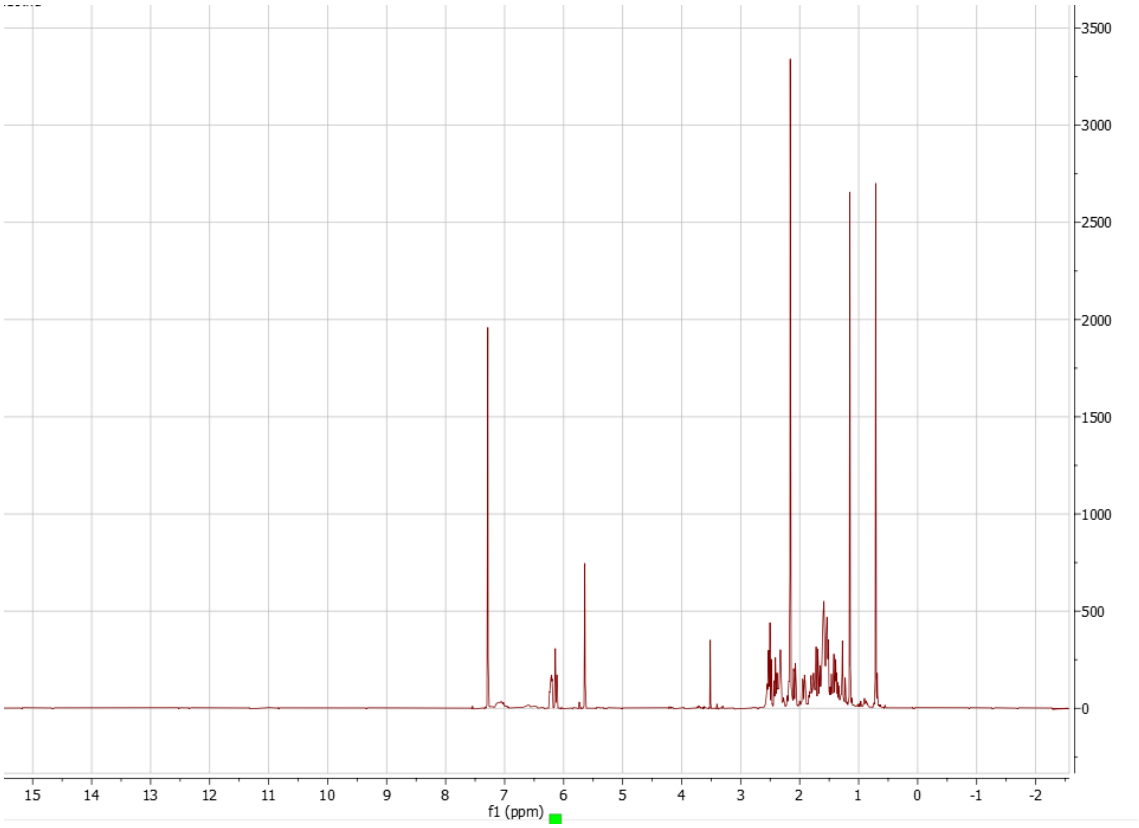
Pregnenolone

1. Pregnenolone: 7,647
2. Validation method: 509,019
3. Analytical method: 266,265
4. 1 AND 2: 78
5. 1 AND 3: 77
6. HPLC: 266,363
7. 2 OR 3 AND 1 AND 6: 31

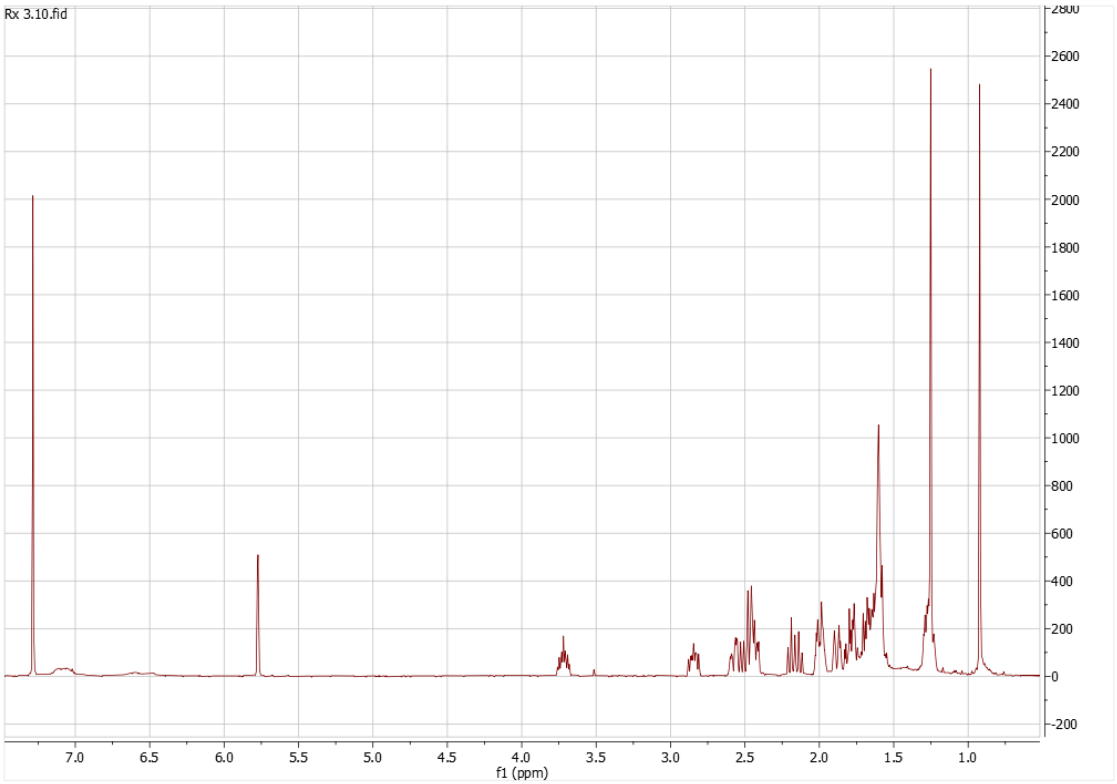
DHEA

1. Dehydroepiandrosterone: 16,934
2. Validation method: 509,019
3. Analytical method: 266,265
4. 1 AND 2: 237
5. 1 AND 3: 187
6. 1 AND 2 AND 3: 61

Anexo 1.2- Espetro de ^{1}H RMN do composto 7-oxopregnenolona



Anexo 1.3- Espetro de ^{1}H RMN do composto 7-oxoDHEA



Anexo 2.1- Ficha de preparação do medicamento manipulado "Vaselina Salicilada 5%"

(Carimbo da Farmácia)

Ficha de Preparação

Medicamento: VASELINA SALICILADA 5%

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contêm 5 g (ml) de Ac. SALICILICO

Forma farmacêutica: POMADA Data de preparação: 16/03/2021

Número do lote: A21/1 Quantidade a preparar: _____

Matérias-primas	Lote nº	~~Origem~~ validade	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
AC. SALICILICO	RAG 1810400	14/01/23	LABORAT			5 gr	16/03/21	
VASELINA	15-0324 30	28/02/2023	LABCHEM.			95 gr	16/03/21	

Preparação — Rubrica do Operador

1. LIMPAR A HÉLICE DO UNGUATOR COM ÀGUA DESTILADA
2. SECAR BEM COM PAPEL ABSORVENTE.
3. VERIFICAR O RECIPIENTE DE EMBALAGEM.
4. PESAR MATÉRIAS-PRIMAS
5. COLOCAR NO UNGUATOR
6. MISTURAR

Rubrica do Director Técnico	Data
	16/03/2021

Anexo 2.2- Documento de Notificação de Suspeita de Reação Adversa ao medicamento Betamox Plus®

Sistema Nacional de Farmacovigilância - Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Nº de Submissão	Data Submissão
FO-PS-V202105-921	12-05-2021

Reações Adversas

Reação 1

Descrição da RAM

Eczema allergic

Evolução da Reação	Critérios de Gravidade
Em Recuperação	Clinicamente importante
Data de Início	**Data de Fim**
07-05-2021	10-05-2021
Duração da Reação	**Causalidade**
3 Dias	Provável

Descrição do Tratamento

Anti-histamínico e Bepanthen SensiControl

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Medicamentos

Medicamento 1

Medicamento

Betamox Plus/Amoxicilina + Ácido clavulânico, Comprimido revestido, 875 mg + 125 mg

Lote	Tipo de Autorização
	AIM - Autorização de Introdução no Mercado
Data de Início	**Data de Fim**
07-05-2021	10-05-2021
Via da Administração	**Dosagem**
Oral (via)	875 mg + 125 mg
Forma Farmacêutica	**Medida Tomada**
Comprimido	Suspensão

Indicação Terapêutica

Infeção da pele e tecidos moles

Doente

Iniciais	Sexo
[redacted]	[redacted]
Data de Nascimento	**Idade à Data da RAM**
[redacted]	[redacted]
Peso (kg)	**Altura (cm)**
[redacted]	[redacted]

REPÚBLICA PORTUGUESA
SAÚDE

Infarmed
Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

Notificador

Nome Próprio

Rafael

Apelido(s)

Inácio

Concelho

Fundão

Local de Trabalho

VITORIA

Código Postal

6230-341

Localidade

Fundão

Qualificação

Farmacêutico

Email

farmaciavitoriafundanense@gmail.com

Telefone/Telemóvel

275752106

Nº Carteira/ Cédula Profissional

Anexo 2.3- Certificado de "Formação Bayer Consumer Health sobre Saúde Íntima Feminina"

Certificado de Formação

Este documento certifica que

Rafael Fonseca Inácio

completou a Formação Bayer Consumer Health sobre

Saúde Íntima Feminina

30 de março de 2021

local, data

Oeiveira

formador

Science for a **better life**

Anexo 2.4- Certificado "Saúde Oral é Saúde Geral"

ESCOLA DE
PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE E GESTÃO

CERTIFICADO DE FORMAÇÃO PROFISSIONAL

Certifica-se que **Rafael Fonseca Inácio**, natural de **Thun, Bern**, nascido a **29-11-1996**, de nacionalidade **Portuguesa**, portador do **Documento de Identificação n.º 14767774-2-ZX6**, válido até **09-12-2024** , frequentou a acção de formação **Webinar - Saúde Oral é Saúde Geral**, que decorreu em **Webinar**, realizado a **15 de abril de 2021**.

Conteúdo Programático

1ª parte:
- Relação bidirecional entre a saúde oral e a saúde geral
- Meios auxiliares de saúde oral como prevenção e tratamento
- Caso Clínico de periodontologia

2ª parte:
- Higiene oral e flúor na criança
- Cárie dentária: etiologia, prevenção e tratamento

3ª parte:
- O fenómeno da sensibilidade dentária nas lesões profundas da cárie
- Escovagem elétrica 2.0

TOTAL 1,5 HORAS

Direção da EPGSG

Certificado nº 20338/2021 de acordo com o modelo publicado na portaria nº 474/2010

DEPARTAMENTO DE FORMAÇÃO
Rua Marechal Saldanha, 1. 1249-069 Lisboa
Tel: (+351) 213 400 600. Fax: (+351) 210 410 494
www.escolasaudegestao.pt * escola@anf.pt
Infosaúde Nº Contribuinte 505 215 330

GRUPO anf

Anexo 2.5- Certificado "Soluções para os problemas gastrointestinais do bebé"

ESCOLA DE
PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE E GESTÃO

CERTIFICADO DE FORMAÇÃO PROFISSIONAL

Certifica-se que **Rafael Fonseca Inácio**, natural de **Thun, Bern**, nascido a **29-11-1996**, de nacionalidade **Portuguesa**, portador do **Documento de Identificação n.º 14767774-2-ZX6**, válido até **09-12-2024** , frequentou a acção de formação **Webinar - Soluções para os problemas gastrointestinais do bebé**, que decorreu em **Webinar**, realizado a **23 de março de 2021**.

Conteúdo Programático

Os Distúrbios Gastrointestinais Funcionais (FGIDs) na idade pediátrica:

- A interação entre o cérebro e o intestino que leva a alterações da sensibilidade e da motilidade.
- A cólica infantil e a regurgitação infantil - são muito comuns nos primeiros meses de vida
- A obstipação e a dor abdominal - são mais comuns mais tarde.
- Os tratamentos farmacológicos que têm provas de eficácia e segurança nesta idade.
- O papel que as alterações do microbioma tem em alguns destes distúrbios
- De que forma diferentes prebióticos e probióticos podem ajudar no tratamento

TOTAL 1,5 HORAS

Direção da EPGSG

Certificado nº 18320/2021 de acordo com o modelo publicado na portaria nº 474/2010

DEPARTAMENTO DE FORMAÇÃO
Rua Marechal Saldanha, 1. 1249-069 Lisboa
Tel: (+351) 213 400 600. Fax: (+351) 210 410 494
www.escolasaudegestao.pt * escola@anf.pt
Infosaúde Nº Contribuinte 505 215 330

GRUPO anf

Anexo 2.6- Certificado "SOS pele em risco: Feridas, queimaduras e pele do idoso"

ESCOLA DE
PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE E GESTÃO

CERTIFICADO DE FORMAÇÃO PROFISSIONAL

Certifica-se que Rafael Fonseca Inácio, natural de Thun, Bern, nascido a 29-11-1996, de nacionalidade Portuguesa, portador do Documento de Identificação n.º 14767774-2-ZX6, válido até 09-12-2024 , frequentou a acção de formação Webinar - SOS pele em risco: feridas, queimaduras e pele do idoso, que decorreu em Webinar, realizado a 8 de abril de 2021.

Conteúdo Programático

- Pele: anatomia, funções e cuidados básicos
- Cuidados da pele na população geriátrica
- Feridas e queimaduras: conceito, classificação e fatores que influenciam a cicatrização
- Úlceras de pressão: classificação, locais de aparecimento, objetivos do tratamento, fatores que influenciam a cicatrização e prevenção
- Intervenção na farmácia: aconselhamento na prevenção e tratamento

TOTAL 1,5 HORAS

Direção da EPGSG

Certificado nº 11512/2021 de acordo com o modelo publicado na portaria nº 474/2010

DEPARTAMENTO DE FORMAÇÃO
Rua Marechal Saldanha, 1. 1249-069 Lisboa
Tel: (+351) 213 400 600. Fax: (+351) 210 410 494
www.escolasaudegestao.pt * escola@anf.pt
Infosaúde Nº Contribuinte 505 215 330

GRUPO anf

Anexo 2.7- Certificado "Testes COVID-19: Da evidência científica ao papel da farmácia"

ESCOLA DE
PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE E GESTÃO

CERTIFICADO DE FORMAÇÃO PROFISSIONAL

Certifica-se que **Rafael Fonseca Inácio**, natural de **Thun, Bern**, nascido a **29-11-1996**, de nacionalidade **Portuguesa**, portador do **Documento de Identificação n.º 14767774-2-ZX6**, válido até **09-12-2024** , frequentou a acção de formação **Webinar - Testes rápidos COVID-19: Da evidência científica ao papel da farmácia** , que decorreu em **Webinar**, realizado a **13 de abril de 2021**.

Conteúdo Programático

•Tipos de testes disponíveis, características e eficácia demonstrada
•O papel da Farmácia na Estratégia Nacional de Testes para o SARS-CoV-2: testemunho real de uma farmácia

TOTAL 1,5 HORAS

Direção da EPGSG

Certificado nº 13849/2021 de acordo com o modelo publicado na portaria nº 474/2010

DEPARTAMENTO DE FORMAÇÃO
Rua Marechal Saldanha, 1. 1249-069 Lisboa
Tel: (+351) 213 400 600. Fax: (+351) 210 410 494
www.escolasaudegestao.pt * escola@anf.pt
Infosaúde Nº Contribuinte 505 215 330

GRUPO anf

ENTIDADE FORMADORA CERTIFICADA

Anexo 2.8- Certificado "COVID-19: Terapêuticas atuais e perspetivas futuras"

ESCOLA DE
PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE E GESTÃO

CERTIFICADO DE FORMAÇÃO PROFISSIONAL

Certifica-se que Rafael Fonseca Inácio, natural de Thun, Bern, nascido a 29-11-1996, de nacionalidade Portuguesa, portador do Documento de Identificação n.º 14767774-2-ZX6, válido até 09-12-2024 , frequentou a acção de formação Webinar - COVID-19: Terapêuticas atuais e perspetivas futuras, que decorreu em Webinar, realizado a 26 de abril de 2021.

Conteúdo Programático

- Terapêutica utilizada no tratamento de COVID-19
- O que esperar no tratamento de COVID-19

TOTAL 1,5 HORAS

Direção da EPGSG

Certificado nº 16186/2021 de acordo com o modelo publicado na portaria nº 474/2010

DEPARTAMENTO DE FORMAÇÃO
Rua Marechal Saldanha, 1. 1249-069 Lisboa
Tel: (+351) 213 400 600. Fax: (+351) 210 410 494
www.escolasaudegestao.pt * escola@anf.pt
Infosaúde Nº Contribuinte 505 215 330

GRUPO anf

Anexo 3.1- Plano de estágio curricular de farmácia hospitalar na ULSG

Plano de Estágio 2021: 24 de maio a 9 de junho	
Semana 1 e 2	Adaptação ao Serviço
	Conhecimento Medicação Hospitalar
Semana 3	Cuidados Primários
	Controlo E, P, Bz, Hd e Manipulados
Semana 4	Distribuição/Dose Unitária- Execução
Semana 5	Gestão de Compras/Gestão de Serviço
	Reembalagem
Semana 6	Área Branca (Citotóxicos)
	Ambulatório
Semana 7	Distribuição/Dose Unitária
	Vacinação

Anexo 3.2- Lista de Medicamentos LASA no HSM

PROCEDIMENTO INTERNO		
Lista de medicamentos LASA		Serviços Farmacêuticos
Data de Emissão:	Data de Revisão:	

Medicamentos LASA	
Aciclovir	**GAN**ciclovir
a**DRENA**lina	a**TROP**ina/ a**DENO**sina
ALfentanilo	fentanilo/ **SU**fentanilo/ **REMI**fentanilo/ **FLUMAZ**enilo
ALPRazolam	**BROTI**zolam/ **CLOX**azolam/ **MEX**azolam/ **MID**azolam/
alo**PURIN**ol	hal**OPERID**ol
ami**NOFIL**ina	amio**DARO**na/ am**LODIP**ina
BETAmetasona	**DEXA**metasona
BUpivacaína	**LEVO**buvicaína/ **ROPI**vacaína/ **MEPI**vacaína/ **LIDO**caína
Ca**LCTRI**ol	ca**RVEDI**lol/ **BISOPRO**lol
CAPTOpril	**LISINO**pril/ **ENALA**pril/ **RAMI**pril
ciclo**SPORINA**	Ciclo**FOSFAMIDA**
c**LARITROM**icina	**CIPRO**floxacina
clomi**PRAMINA**	cloro**PROMAZ**ina
CLONazepam	**BROM**azepam/ **DI**azepam/ **FLUR**azepam/ **LOR**azepam/ **OX**azepam
clo**NIDI**na	clo**ZAPP**ina/ cloni**X**ina
DOBUTamina	**DOP**amina
DULoxetina	**FLU**oxetina/ **PAR**oxetina
flavoxato	flu**VOXAM**ina
flu**VOXAM**ina	flu**FENAZ**ina
ge**MCITAB**ina	ge**NTAMIC**ina
gli**BENCLAM**ida	gli**CLAZ**ida
in**FLIX**imab	**ADALIM**umab/ **OMAL**izumab/ri**TUX**imab/ **TOCILIZU**mab
lam**IVUD**ina	lam**OTRIG**ina
levo**MEPROMAZ**ina	levo**TIROX**ina
met**FORMINA**	met**RONIDAZOL**
MIFEpristone	**MISO**prostol
morfina	**HIDRO**morfona
ni**MO**dipina	ni**FE**dipina
OLANZapina	**QUET**iapina
OMEprazol	**PANTO**prazol/ **ES**omeprazol
predniso**LO**na	prednisona
prop**RANOL**ol	prop**OF**ol
rifam**PI**cina	rifamicina/ rifa**XIM**ina/ rifa**BUT**ina
SINvastatina	**ROSU**vastatina
sulfa**DI**azina	sulfa**SSAL**azina
TOCILIZUmab	**ADALIM**umab/ **OMAL**izumab/

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Drª. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

ULSG.FARM.CI.001.00

Página 1 de 2

	PROCEDIMENTO INTERNO	
ULS	Lista de medicamentos LASA	Serviços Farmacêuticos
	Data de Emissão: / Data de Revisão:	

Medicamentos LASA Antibacterianos	
Cefalosporinas	cef**AZOLINA**
	cef**OXITINA**
	cef**RADINA**
	cef**TAZIDIMA**
	cef**TRIAXONA**
	cef**UROXIMA**
	cef**OTAXIMA**
Quinolonas	**CIPRO**floxacina
	LEVOfloxacina
	MOXIfloxacina
	NORfloxacina
	Ofloxacina

Medicamentos LASA Tratamento do Cancro	
BEVACizumab	**TRASTU**zumab
CARBOplatina	**CIS**platina/ **OXAL**iplatina
CICLOfosfamida	Ifosfamida
DOCEtaxel	**PACLI**taxel

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Drª. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

Anexo 3.3- Listo de Medicamentos de Alerta Máximo no HSM

	PROCEDIMENTO INTERNO	
ULS	**Lista Medicamentos de Alerta Máximo**	Serviços Farmacêuticos
	Data de Emissão: / Data de Revisão:	

Classes de medicamentos	Medicamentos
Agonistas adrenérgicos intravenosos	Adrenalina 1mg/1ml
	Dobutamina 250mg/20ml
	Dopamina 200mg/5ml
	Efedrina 50mg/1ml
	Isoprenalina 0,2mg/1ml
	Noradrenalina 10mg/10ml
Antagonistas adrenérgicos intravenosos	Esmolol 100mg/10ml
	Propranolol 1mg/1ml
Anestésicos gerais administrados por via inalatória e intravenosos	Cetamina 500mg/10ml
	Diazepam 10mg/2ml
	Desflurano Líquido Inalatório 240ml
	Etomidato 20mg/10ml
	Oxido Nitrico 400ppm (gás p/ inalação)
	Propofol 1% 50ml Propofol 10mg/ml 20ml Propofol 2% 50ml
	Sevoflurano Líquido Inalador 250ml
	Tiopental sódico 500mg
Antiarrítmicos intravenosos	Adenosina 6mg/2ml
	Amiodarona 150mg/3ml
	Atropina 0,5mg/1ml Atropina 20mg/20ml
	Lidocaína 1% 20ml Lidocaína 2% 2ml Lidocaína 2% 20ml Lidocaína 20% 5ml Lidocaína 5% 2ml
Inotrópicos intravenosos	Digoxina 0,5mg/2ml
	Verapamilo 5mg/2ml
Sedativos intravenosos de ação moderada	Dexmedetomidina 200mcg/2ml Dexmedetomidina 1mg/10ml
	Midazolam 50mg/10ml Midazolam 15mg/3ml
Bloqueadores neuromusculares	Atracúrio Besilato 25mg/2,5ml Atracúrio Besilato 50mg/5ml
	Cisatracúrio Besilato 10mg/5ml
	Rocurónio Brometo 50mg/5ml
	Suxametónio 100mg/2ml
Análogos da vasopressina intravenosos	Desmopressina 4mcg/1ml
	Terlipressina 1mg

Elaborado	Verificado	Aprovado
Farmacêutica: Dr. Anabela Canotilho Estagiária Diana Leite		Conselho de Administração

Agentes Antitrombóticos	
Anticoagulantes	Acenocumarol 4mg
	Enoxaparina Sódica 100mg/1ml Enoxaparina Sódica 80mg/0,8ml Enoxaparina Sódica 60mg/0,6ml Enoxaparina Sódica 40mg/0,4ml Enoxaparina Sódica 20mg/0,2ml
	Heparina Sódica 20 UI/ml Heparina Sódica 25000 UI/5ml
	Varfarina 5mg
Inibidores do fator Xa	Fondaparinux Sódico 2,5mg/0,5ml
	Ribaroxabano 10mg
Inibidores diretos da trombina	Dabigatrano 110mg Dabigatrano 75mg
Trombóliticos	Alteplase 2mg/2ml Alteplase 10mg IV Alteplase 50mg IV
	Tenecteplase 8000 UI Tenecteplase 10000 UI
Inibidores da glicoproteína IIb/IIIa	Ácido Acetilsalicílico 100mg
	Alprostadilo 0,02mg IV Alprostadilo 0,05/1ml
	Clopidogrel 300mg Clopidogrel 75mg
	Eptifibatida 20mg/10ml Eptifibatida 75mg/100ml
	Ticlopidina 250mg

Soluções Cardioplégicas	Nitroprussiato de Sódio 50mg IV
Soluções para diálise peritoneal e soluções para hemodiálise	Solução Hemof Lactato 3 MMOL/L Sac 4750ml Hemodi IV
	Solução Polielect sem cálcio 5000ml Hemodi IV

Citotóxicos de uso parenteral ou oral
BCG 81 mg po susp inj amp ivesical
Bevacizumab 100 mg/4 ml sol inj fr iv
Bevacizumab 400 mg/16 ml sol inj fr iv
Capecitabina 150 mg comp
Capecitabina 500 mg comp
Carboplatina 150 mg/15 ml sol inj fr iv
Carboplatina 450 mg/45 ml sol inj fr iv
Cetuximab 100mg/50ml sol inj fr iv
Ciclofosfamida 1000 mg po sol inj fr iv
Ciclofosfamida 500 mg po sol inj fr iv
Cisplatina 100 mg/100ml sol inj fr iv
Cisplatina 50 mg/50 ml sol inj fr iv
Docetaxel 20 mg sol inj fr iv
Docetaxel 80 mg sol inj fr iv
Doxorrubicina 10 mg po susp inj fr iv
Doxorrubicina 50 mg po susp inj fr iv
Epirrubicina 10 mg/2 ml sol inj fr iv ivesical
Epirrubicina 50 mg/25 ml sol inj fr iv ivesical
Erlotinib 100 mg comp
Erlotinib 150 mg comp
Erlotinib 25 mg comp
Etoposido 100 mg caps
Etoposido 20 mg/ml sol inj fr 5 ml iv
Fludarabina 50 mg po sol inj fr iv
Fluorouracilo 5 g / 100ml sol inj ia iv fr
Gemcitabina 1000 mg sol inj fr iv
Gemcitabina 200 mg sol inj fr iv
Irinotecano 300mg/15ml sol inj fr iv
Irinotecano 40 mg/2 ml sol inj fr 2 ml iv
Metotrexato 50 mg/2 ml sol inj fr ia im it iv
Oxaliplatina 100mg/20ml sol inj fr iv
Oxaliplatina 5 mg/ml sol inj fr 10 ml iv
Panitumumab 20 mg/ml sol inj fr 20 ml iv
Pemetrexedo 100mg po conc sol inj fr iv
Pemetrexedo 500 mg po conc sol inj fr iv
Topotecano 0,25mg caps
Topotecano 1mg caps
Vinorrelbina 20 mg caps
Vinorrelbina 30 mg caps

Medicamentos para administração por via epidural ou intratecal	Bupivacaína 50mg/10ml epidural
	Bupivacaína Hipervarica 20mg/4ml intratecal
	Levobupivacaína 25mg/10ml epidural intratecal
	Levobupivacaína 50mg/10ml epidural intratecal
	Ropivacaína 2mg/ml 20ml epidural perineural
	Ropivacaína 7,5mg/ml 20ml epidural perineural
	Sufentanilo 0,01mg/2ml epidural
Insulinas (subcutâneas e intravenosas) e antiabéticos orais	Insulina Detemir 100 U/ml
	Insulina Glargina 100 U.I./ml
	Insulina Glulisina 100 U.I./ml
	Insulina HUM 100 U.I./ml ação curta
	Insulina HUM + Isofanica 30+70 U.I./ml
	Insulina Isof 100 U.I./ml ação intermédia
Analgésicos opióides intravenosos, transdérmicos e de uso oral (incluindo pós para concentrados para soluções e formulações de libertação imediata ou prolongada)	Buprenorfina 35mcg/h selo
	Buprenorfina 52,5mcg/h selo
	Buprenorfina 70mcg/h selo
	Fentanil 100mcg comp sublingual
	Fentanil 100mcg/h selo
	Fentanil 200mcg comp sublingual
	Fentanil 12,5mcg/h selo
	Fentanil 25mcg/h selo
	Fentanil 50mcg/h selo
	Fentanil 75mcg/h selo
	Morfina 100mg ação longa comp
	Morfina 10mg ação longa comp
	Morfina 10mg/5ml ampolas bebíveis
	Morfina 30mg ação longa comp
	Morfina 60mg ação longa comp
	Tapentadol 50mg comp LP
	Tapentadol 100mg comp LP
	Tapentadol 150 mg comp LP
	Tapentadol 200mg comp LP
Soluções para nutrição parentérica	Bolsa AP 5-6G N 1250-1500ml com eletrólitos
	Bolsa AP 9-10G N 1250-1500ml com eletrólitos
	Bolsa AP 9-10G 1250-1500ml sem eletrólitos
Meios de contraste intravenoso (contrastes iodados)	Azul tripan 0,055% sol oftalm 0,75ml seringa

Água estéril para inalação e irrigação, em embalagens de volume igual ou superior a 100ml	Água Bidestilada para irrigação 3000ml
	Água destilada para lavagem 100ml
	Água destilada para lavagem 500ml
	Água destilada para lavagem 1000ml
Cloreto de Sódio hipertónico (superior a 0,9%), solução injetável	Cloreto de sódio 20% sol inj fr 20 ml iv
Glicose hipertónica (20% ou superior), solução injetável	Glucose 20% 500ml
	Glucose 30% 20ml
	Glucose 30% 500ml
Cloreto de Potássio concentrado para solução de perfusão	Cloreto de Potássio 7,45% 10ml
Fosfato monopotássico, solução injetável	Fosfato monopotássico 1,36g/10ml
Sulfato de magnésio, solução injetável	Sulfato de magnésio 20% 10ml
Anfotericina B (forma lipossómica e convencional)	Anfotericina B lipossómica 50mg IV
Oxitocina, solução injetável	Oxitocina 5 U.I./1ml
Prometazina, solução injetável	Prometazina 50mg/2ml
Metotrexato, comprimido	Metotrexato 2,5mg

Anexo 3.4- Impresso para requisição de Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas (Anexo X)

ANEXO X[5]

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

Código

Serviços Farmacêuticos do

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 ___/___/___

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

Anexo 3.5- Impresso para realização de encomendas de Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas (Anexo VII)

ANEXO VII

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

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

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

Requisita-se a _____
_____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida

Carimbo da entidade requisitante	D.T. ou Farmac. Responsável _____ _____ N.º de insc na O. F. __/__/__/__/__ Data __/__/__ Ass. legível _____
Carimbo da entidade fornecedora	Director Técnico _____ _____ N.º de insc na O. F. __/__/__/__/__ Data __/__/__ Ass. legível _____

Anexo 3.6- Ficha de requisição de medicamentos Hemoderivados, "Via Farmácia"

Número de série _____ VIAFARMÁCIA

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

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____ | | | | | |

Médico _____ *(Nome legível)* N.º Mec. _____ ou Vinheta Assinatura _____ Data __/__/__	Identificação do doente *(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)* *Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas*	**Quadro A**

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

Quadro B

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____
Diagnóstico/Justificação Clínica _____
_____
_____

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/ ___ *(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* — **Quadro C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inactivado 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 ***(VIAFARMÁCIA 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.
VIAFARMÁCIA – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inactivado, bem como o arquivo da *viafarmácia*, 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 3.7- Ficha de requisição de medicamentos Hemoderivados, "Via Serviço"

Número de série _____ VIASERVIÇO

MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO
(Arquivar no processo clínico do doente)

HOSPITAL _____ SERVIÇO _____

Médico_____ *(Nome legível)* N.º Mec. _____ ou Vinheta Assinatura _____ Data __/__/__	Identificação do doente *(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)* *Apor etiqueta autocolante cisógrafo ou outro. Enviar tantos autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas*	**Quadro A**

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

Quadro B

Hemoderivado _____
(Nome, forma farmacêutica, via de administração)
Dose/Frequência _____ Duração do tratamento_____
Diagnóstico/Justificação Clínica _____

REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ____/____ (*) *(A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)* — **Quadro C**

Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED

Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____

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

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

REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO *(A PREENCHER PELO ENFERMEIRO RESPONSÁVEL PELA ADMINISTRAÇÃO (**))* — **Quadro D**

Data	Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote/Lab. origem	Assinatura/N.º Mec.

(**) É responsável pela verificação da conformidade do que regista, com o conteúdo do rótulo do medicamento

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)