



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

**A oxidação alílica na posição 4 de esteroides na  
preparação de potenciais compostos bioativos  
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

**Mafalda Martins de Jesus**

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre  
Coorientador: Prof. Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba

**Covilhã, junho de 2017**



*“Tudo parece impossível até que seja feito.”*

Nelson Mandela



# Agradecimentos

O culminar desta etapa de cinco anos só seria possível com a participação de alguns intervenientes, aos quais tomo a liberdade de expressar o meu sincero agradecimento.

Em primeiro lugar, agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Samuel Martins Silvestre, por ter aceitado orientar este trabalho e por todo o auxílio, disponibilidade e aconselhamento prestado; sem o seu total comprometimento não seria possível a realização deste trabalho.

À minha co-orientadora, Professora Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba, por todo o brilhante auxílio prestado e por todas as palavras de incentivo e confiança que me fizeram acreditar em mim e nas minhas capacidades, para a realização deste trabalho. Sem a Professora nada teria sido possível.

Ao Doutor Carlos Tavares e restante equipa técnica da farmácia São Cosme, Doutora Marina Nogueira, Doutora Dulce Raposo, Doutora Ana Rita Santos, Doutora Alexandrina Tavares e D. Ilda Dias por todos os ensinamentos transmitidos que, com certeza, marcarão o meu percurso como futura profissional de saúde e farmacêutica. Agradeço, também, pela amizade e carinho com que me receberam.

À Doutora Olímpia Fonseca e aos restantes profissionais integrantes da equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, por todos os conhecimentos e metodologia de trabalho, marcada pelos mais altos padrões de excelência, transmitida que, certamente, caracterizará a conduta profissional que adotarei.

Aos meus pais e irmão que são, indiscutivelmente, o pilar da minha vida e a quem devo muito do meu sucesso. A vossa presença e acompanhamento torna sempre tudo mais fácil.

Aos meus companheiros de laboratório, Mafalda Catarro, Ana Paula Martins, Vanessa de Brito, Octávio Ferreira, Filipe Lopes, Joana Carvalho e Cristiana Vaz por tudo o que auxiliaram e por todos os bons momentos proporcionados. Um especial agradecimento à minha companheira, Sara Garcia, que me auxiliou nos meus “primeiros passinhos” no laboratório e que, mesmo estando longe agora, continua a transmitir-me força e amizade.

Aos meus amigos de longa data e que tenho a certeza que serão para a vida, Marta Salvador, Patrícia Pinto, Mariana Borges, Rúben de Matos e Fábio Martins. Obrigada por todos os sorrisos partilhados. Agradeço também à Magda Ribeiro, Sara Pereira e Ana Faustino por todo o apoio e amizade.



# Resumo

O presente relatório de estágio, inserido na unidade curricular intitulada “Estágio”, do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, representa como o culminar de uma formação técnico-científica, ao longo de um ciclo de cinco anos. Neste contexto, foram realizados dois estágios referentes às componentes de farmácia comunitária e hospitalar em adição a um trabalho de investigação na área dos esteroides substituídos por um grupo hidroxilo na posição alílica C-4.

O primeiro capítulo, referente à componente de investigação laboratorial, foi desenvolvido no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, sendo intitulado “A oxidação alílica na posição 4 de esteroides na preparação de potenciais compostos bioativos”. A oxidação alílica de esteroides é uma importante via de obtenção de produtos bioativos. No que diz respeito a esteroides resultantes de oxidações na posição 4, os mesmos têm sido poucos estudados. Assim, neste âmbito, os objetivos deste trabalho foram a síntese de  $\Delta^5$ -esteroides 4 $\beta$ -hidroxilados, a partir dos substratos como o colesterol, diosgenina e desidroepiandrosterona, no sentido de efetuar estudos sobre a sua atividade biológica e o desenvolvimento de uma metodologia analítica que facilite a sua identificação em amostras biológicas. O estudo da atividade biológica e desenvolvimento de metodologia analítica foram aplicados quer aos substratos, quer aos compostos sintetizados. Neste contexto, foi possível a síntese dos compostos supramencionados com rendimentos de reação moderados a baixos. A partir dos estudos de citotoxicidade celular dos compostos sintetizados, bem como dos seus precursores, nas linhas celulares HepaRG e HepG2, concluiu-se que a introdução de um grupo hidroxilo diminui a sua atividade antiproliferativa. O desenvolvimento de dois métodos analíticos, por HPLC-DAD, permitiu a separação e identificação dos compostos em estudo e poderá ter futura aplicabilidade em estudos com estes compostos, nomeadamente metabólicos.

O segundo capítulo deste relatório aborda a componente de estágio em farmácia comunitária, a qual decorreu na farmácia São Cosme, na Covilhã, sob a orientação do Dr. Carlos Tavares. Neste capítulo são referenciadas as diversas responsabilidades e atividades atribuídas ao farmacêutico comunitário, bem como algumas particularidades alocadas ao enquadramento legal e financeiro desta componente.

O terceiro capítulo, no âmbito da componente de estágio em farmácia hospitalar, decorreu sob orientação da Dra. Olímpia Fonseca, nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira. Neste âmbito, esta parte do relatório pretende dar enfoque às principais áreas de atuação farmacêutica bem como os aspetos legais inerentes às mesmas, num contexto de farmácia hospitalar.

## Palavras-chave

Oxidação alílica,  $\Delta^5$ -esteroides-4 $\beta$ -hidroxilados, Células hepáticas, HPLC-DAD, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

# Abstract

The present report, included in a curricular unit entitled "Internship", of the Integrated Masters in Pharmaceutical Sciences, represents the culmination of a technical-scientific training, over a five-year cycle. In this context, two internships were performed by me on community and hospital pharmacy in addition to a research work in the area of steroids substituted by a hydroxyl group in the C-4 allylic position.

The first chapter, related to the laboratorial component, was developed at the Health Sciences Research Center of the University of Beira Interior, titled "Allylic oxidation at position 4 of steroids in the preparation of potential bioactive compounds." Allylic oxidation of steroids is an important way of obtaining bioactive products. In relation to steroids resulting from oxidations at position 4, they have been few studied. Thus, in this context, the objectives of this work were the synthesis of  $\Delta^5$ -steroids 4 $\beta$ -hydroxylated, from substrates such as cholesterol, diosgenin and dehydroepiandrosterone, in order to carry out studies on their biological activity and the development of analytical methodologies to allow their identification in biological samples. The study of the biological activity and the development of analytical methodology were applied to both the substrates and the synthesized compounds. In this context, it was possible to prepare the above mentioned compounds with moderate to low reaction yields. From the cell cytotoxicity studies of the synthesized compounds as well as their precursors on the HepaRG and HepG2 cell lines, it has been found that the introduction of a hydroxyl group decreases their antiproliferative activity. The development of two analytical methods by HPLC-DAD allowed the separation and identification of the compounds under study and may have future applicability in metabolic studies involving these compounds.

The second chapter of this document develops the internship component in community pharmacy, which was held at the São Cosme pharmacy in Covilhã under the guidance of Dr. Carlos Tavares. In this chapter the various responsibilities and activities attributed to the community pharmacist are mentioned, as well as some peculiarities allocated to the legal and financial framework of this component.

The third chapter, under the component of internship in hospital pharmacy, was under the guidance of Dr. Olímpia Fonseca, at the Pharmaceutical Services of the Cova da Beira Hospital Center. In this context, this part of the report intends to focus on the main areas of pharmaceutical activity as well as the legal aspects inherent to them, in a context of hospital pharmacy.

# Keywords

Allylic Oxidation,  $\Delta^5$ -steroids 4 $\beta$ -hydroxylated, Liver Cells, HPLC-DAD, Community Pharmacy, Hospital Pharmacy.

# Índice

<b>Capítulo 1 - A oxidação alílica na posição 4 de esteroides na preparação de potenciais compostos bioativos</b>	
1.1 Introdução Teórica	1
1.1.1 Generalidades sobre esteroides	1
1.1.2 Colesterol e oxiesteroides	2
1.1.2.1 Generalidades sobre oxiesteroides	2
1.1.2.2 4 $\beta$ -Hidroxicolesterol	3
1.1.3 Diosgenina e seus derivados oxidados	4
1.1.4 Desidroepiandrosterona e seus derivados oxidados	5
1.1.5 Oxidação alílica na posição 4 de $\Delta^5$ -esteroides	5
1.1.6 Principais metodologias analíticas em esteroides	6
1.2 Objetivos	9
1.3 Material e Métodos	9
1.3.1 Síntese química	9
1.3.1.1 Reagentes e solventes	9
1.3.1.2 Material e equipamentos	10
1.3.1.3 4 $\beta$ -Hidroxilação de $\Delta^5$ -esteroides com dióxido de selênio	10
1.3.1.3.1 Procedimento geral	10
1.3.1.3.2 4 $\beta$ -Hidroxilação do colesterol	11
1.3.1.3.3 4 $\beta$ -Hidroxilação da diosgenina	12
1.3.1.3.4 4 $\beta$ -Hidroxilação do DHEA	12
1.3.2 Avaliação biológica <i>in vitro</i>	13
1.3.2.1 Linhas celulares e sua cultura	13
1.3.2.2 Tripsinização	14
1.3.2.3 Sementeira e incubação dos compostos	15
1.3.2.4 Ensaio de MTT	15
1.3.2.5 Análise estatística	16
1.3.3 Ensaio analíticos	16
1.3.3.1 Reagentes	16
1.3.3.2 Material e equipamento	16
1.3.3.3 Soluções	16
1.3.3.4 Sistema cromatográfico e detecção	17
1.3.3.4.1 Condições cromatográficas	17
1.4 Resultados e discussão crítica	17
1.4.1 Estratégia de síntese	17
1.4.2 Ensaio de MTT	20

1.4.3 Ensaio analítico	24
1.4.3.1 Otimização da fase móvel	24
1.4.3.2 Identificação dos compostos	27
1.4.3.3 Padrão interno	28
1.5 Conclusões	30
1.6 Perspetivas futuras	31
1.7 Referências bibliográficas	32
<b>Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária</b>	
2.1 Introdução	37
2.2 Localização geográfica, contextualização da farmácia e utentes	37
2.3 Espaço físico da farmácia	38
2.3.1 Espaço exterior	38
2.3.2 Espaço interior	38
2.3.3 Secção de dermocosmética	40
2.3.4 Secção de ortopedia e puericultura	41
2.4 Recursos humanos	42
2.5 Ferramentas de informática e videovigilância	43
2.6 Fontes de informação e documentação científica	44
2.7 Aprovisionamento e armazenamento	44
2.7.1 Fornecedores e submissão de encomendas	44
2.7.2 Delegados de informação médica	45
2.7.3 Receção de encomendas	45
2.7.3.1 Caso particular de receção de benzodiazepinas e psicotrópicos	46
2.7.4 Controlo de prazos de validade e gestão de devoluções	47
2.7.5. Controlo de temperatura e humidade	47
2.8 Dispensa de medicamentos	48
2.8.1 Receituário	48
2.8.2 Planos de participação	50
2.8.3 Dispensa de psicotrópicos/estupefacientes	51
2.8.4 Remuneração específica às farmácias	52
2.8.5 Caso particular de preparação e dispensa de medicação	53
2.8.5.1 Estabelecimento Prisional Regional da Covilhã (E.P.R.C.)	53
2.9 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento	53
2.9.1 Atendimento ao público	53
2.9.2 VALORMED	55
2.10 Automedicação e indicação farmacêutica	56
2.11 Preparação de medicamentos	57
2.11.1 Medicamentos manipulados	57

2.11.2	Preparações extemporâneas	58
2.12	Cuidados de saúde prestados na farmácia São Cosme	58
2.12.1	Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos	59
2.12.2	Administração de vacinas	60
2.13	Cartão e revista saúde	60
2.14	Gestão administrativa da farmácia	61
2.14.1	Gestão de quebras	61
2.14.2	Gestão de lotes por faturar e faturação	62
2.15	Interação com a indústria farmacêutica (formações)	63
2.15.1	Grupo Cosmética Activa	63
2.15.2	Grupo Gameiros/PLURAL	64
2.15.3	Grupo Pierre Fabre	64
2.16	Conclusão	66
2.17	Referências Bibliográficas	67
<b>Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Hospitalar</b>		
3.1	Introdução	68
3.2	Gestão e logística farmacêutica hospitalar	68
3.2.1	Seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	68
3.2.2	Aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	69
3.2.3	Receção e conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos	69
3.2.4	Armazenamento	71
3.2.4.1	Controlo de <i>stocks</i>	72
3.3	Sistemas de distribuição	72
3.3.1	Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos	73
3.3.2	Distribuição tradicional ou clássica	75
3.3.3	Distribuição por reposição de <i>stocks</i>	76
3.3.4	Distribuição em regime de ambulatório	77
3.3.4.1	Entrega em proximidade	80
3.3.5	Circuitos especiais de distribuição	81
3.3.5.1	Distribuição de estupefacientes e psicotrópicos	81
3.3.5.2	Distribuição de medicamentos hemoderivados	82
3.4	Farmacotecnia	84
3.4.1	Purificação da água	84
3.4.2	Fórmulas magistrais não estéreis	84
3.4.3	Preparações estéreis	85
3.4.3.1	Preparação de citotóxicos injetáveis e biológicos	85
3.4.3.2	Nutrição parentérica	87

3.4.3.3 Controlo microbiológico	89
3.4.4 Reembalagem	89
3.5 Farmacovigilância	90
3.6 Atividades de farmácia clínica	91
3.6.1 Farmácia clínica	91
3.6.2 Farmacocinética clínica	92
3.7 Intervenção farmacêutica e cedência de informação	92
3.8 Ensaio clínico	93
3.9 Gestão do risco do medicamento	95
3.10 Reconciliação terapêutica	96
3.11 Comissões técnicas hospitalares	96
3.12 Qualidade: certificação e acreditação	97
3.13 Conclusão	98
3.14 Referências bibliográficas	99
<b>Anexos</b>	<b>101</b>

# Lista de Figuras

<b>Figura 1.1</b> - Núcleo esteróide numerado de acordo com as regras IUPAC.	1
<b>Figura 1.2</b> - Série androstano, pregnano e colano.	1
<b>Figura 1.3</b> - Exemplo de reação de síntese, em dois passos, do composto 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, através de oxidação alílica indireta.	6
<b>Figura 1.4</b> - Reação de hidroxilação alílica do colesterol, reagentes e condições reacionais.	11
<b>Figura 1.5</b> - Reação de hidroxilação alílica da diosgenina, reagentes e condições reacionais.	12
<b>Figura 1.6</b> - Reação de hidroxilação alílica do DHEA, reagentes e condições reacionais.	13
<b>Figura 1.7</b> - Esquema da reação de hidroxilação alílica de $\Delta^5$ -esteroides, reagentes e condições reacionais gerais.	18
<b>Figura 1.8</b> - Possível esquema reacional para a reação de 4 $\beta$ -hidroxilação, através do uso de dióxido de selênio.	19
<b>Figura 1.9</b> - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v) em gradiente, a 292 nm.	24
<b>Figura 1.10</b> - Cromatograma do composto DHEA (34,396 min), na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 292 nm.	25
<b>Figura 1.11</b> - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-DHEA (22,607 min), na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 292 nm.	25
<b>Figura 1.12</b> - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de numa mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 90:10 (v/v) em modo isocrático, a 215 nm.	26
<b>Figura 1.13</b> - Cromatograma do composto colesterol (36,784 min), na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 215 nm.	26
<b>Figura 1.14</b> - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-colesterol (31,598 min), na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 215 nm.	26
<b>Figura 1.15</b> - Cromatograma do composto diosgenina (14,686 min), na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 215 nm.	27
<b>Figura 1.16</b> - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-diosgenina (11,614 min), na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 215 nm.	27

<b>Figura 1.17</b> - Estrutura química do xanteno.	29
<b>Figura 1.18</b> - Cromatograma do composto xanteno (30,992 min) na fase móvel utilizada para a separação do composto DHEA e 4 $\beta$ -OH-DHEA, na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 292 nm.	29
<b>Figura 1.19</b> - Cromatograma do composto xanteno (7,225 min) na fase móvel utilizada para a separação dos compostos colesterol, diosgenina, 4 $\beta$ -OH-colesterol e 4 $\beta$ -OH-diosgenina na concentração de 35 $\mu$ g/mL, a 215 nm.	29

# Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.1</b> - Cadeias laterais dos substratos, produtos, tempo reacional e rendimento das reações de oxidação alílica de $\Delta^5$ -esteroides.	18
<b>Tabela 1.2</b> - Compostos em estudo e respectivos tempos de retenção e comprimento de onda a que foram detetados.	28



## Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Assistente Operacional
AT	Assistente Técnico(a)
AUE	Autorização de Utilização Excecional
BPF	Boas Práticas Farmacêuticas
CA	Conselho de Administração
CCF	Centro de Conferências de Faturas
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DAD	Do inglês <i>Diode Array Detector</i>
DCI	Denominação Comum Internacional
DHEA	Desidroepiandrosterona
DMSO	Dimetilsulfóxido
DT	Diretor Técnico
EC	Ensaio Clínicos
E.P.R.C.	Estabelecimento Prisional e Regional da Covilhã
ESI	Ionização por <i>Electrospray</i> (do inglês <i>Electrospray ionization</i> )
FBS	Soro Fetal Bovino (do inglês <i>Fetal Bovine Serum</i> )
FC	Farmácia Comunitária
FDS	Do inglês <i>Fast Dispensing System</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FH	Farmácia Hospitalar
FI	Folheto(s) Informativo(s)
FP	Farmacopeia Portuguesa
GC	Cromatografia gasosa (do inglês <i>Gas Chromatography</i> )
HD	Hospital de Dia
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (do inglês <i>High-Performance Liquid Chromatography</i> )
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
LC	Cromatografia Líquida (do inglês <i>Liquid Chromatography</i> )
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MS	Espectrometria de Massa (do inglês <i>Mass Spectrometry</i> )
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NP	Nutrição Parentérica
PBS	Tampão Fosfato Salino (do inglês <i>Phosphate Buffered Saline</i> )
PT	Prontuário Terapêutico
PVP	Preço de Venda ao Público
P <sub>4</sub>	Quarto Preço Mais Baixo do Mercado
RAM	Reação(s) Adversa(s) Medicamentosa(s)
RCM	Resumo(s) das Características do(s) Medicamento(s)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RT	Reconciliação Terapêutica

SC	Serviço(s) Clínico(s)
SDIDDU	Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
SEC	Setor de Ensaio(s) Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNC	Sistema Nervoso Central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
TLC	Cromatografia em Camada Fina (do inglês <i>Thin Layer Chromatography</i> )
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares e Cerebrais
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

# Capítulo 1 - A oxidação alílica na posição 4 de esteroides na preparação de potenciais compostos bioativos

## 1.1 Introdução Teórica

### 1.1.1 Generalidades sobre esteroides

Os compostos esteroides estão amplamente distribuídos na Natureza, tendo sido identificados nomeadamente em plantas, animais e fungos e têm geralmente bioatividades interessantes (1). Neste contexto, são largamente utilizados como substratos para a síntese de moléculas biologicamente ativas (2). Estruturalmente, caracterizam-se por possuírem uma estrutura resultante da fusão de quatro anéis, designados por A, B, C e D, onde os anéis A, B e C formam o núcleo perhidrofenantreno e o anel D é um ciclopentano (Figura 1.1) (1).

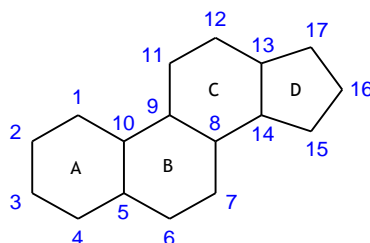


Figura 1.1 - Núcleo esteróide numerado de acordo com as regras IUPAC.

Em função dos substituintes em C-10, C-13 e, principalmente, em C-17, definem-se várias séries de esteroides. Exemplos destas séries são a androstano, pregnano, colano (Figura 1.2), colestano, ergostano, entre outras (3).

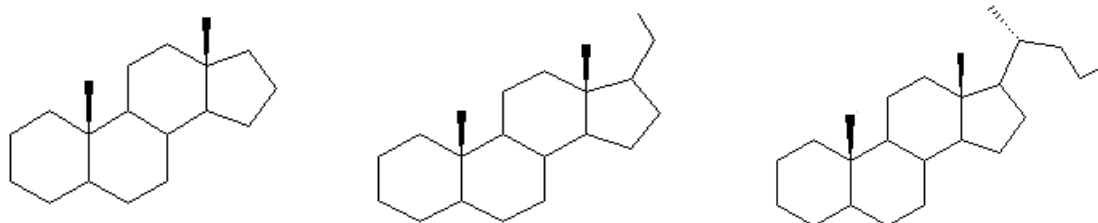


Figura 1.2 - Série androstano, pregnano e colano.

Relativamente à sua estereoquímica, os termos  $\alpha$  e  $\beta$  podem ser utilizados para definir a posição de um substituinte, por exemplo, um grupo hidroxilo, quanto à sua posição no plano do sistema esteroide. Neste contexto, considera-se que os grupos metilo angulares em C-10 e C-13 têm estereoquímica  $\beta$ , pelo que, se o substituinte se encontrar acima do plano definido pelos 4 anéis fundidos, diz-se que apresenta uma estereoquímica  $\beta$ . Se o substituinte se encontrar abaixo do plano, diz-se que o mesmo apresenta uma estereoquímica  $\alpha$  (1).

## 1.1.2 Colesterol e oxiesteróis

### 1.1.2.1 Generalidades sobre oxiesteróis

O colesterol (colest-5-en-3 $\beta$ -ol), um esteroide da série colestano (27 carbonos), representa um dos principais precursores no organismo humano para a biossíntese de várias moléculas como ácidos biliares, hormonas esteróides, neuroesteróides (4) e vitamina D (1). Em adição, sendo uma molécula lipídica, o colesterol desempenha um papel fundamental na membrana celular (4).

Na circulação sanguínea, o colesterol é facilmente oxidado, através de auto-oxidação e pela ação de enzimas metabolizantes específicas pertencentes ao sistema enzimático do citocromo P450 (5,6). Os compostos resultantes da sua oxidação são denominados de oxiesteróis (4). A título exemplificativo, os oxiesteróides dominantes na circulação sanguínea são o 27-hidroxicolesterol, 24-hidroxicolesterol e 7 $\alpha$ -hidroxicolesterol. Em concentrações similares a estes dois últimos compostos mencionados, encontra-se também o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (5).

Devido às diversas atividades biológicas que os oxiesteróis apresentam, estes compostos tornaram-se um alvo de grande interesse e estudo. De facto, tem-se demonstrado que os oxiesteróis, nomeadamente, condicionam a biossíntese de ácidos biliares, a homeostasia do colesterol, a proliferação e diferenciação celular, a regulação da inflamação, desempenhando, também, um papel em diversas patologias tais como osteoporose, esclerose múltipla, aterosclerose, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas tais como Alzheimer e Parkinson (4,5,7). Além destas atividades, sabe-se que determinados oxiesteróis são capazes de induzir morte celular por apoptose em diversos tipos de células cancerígenas. Consequentemente, e como exemplos relevantes, oxiesteróis como o 27-hidroxicolesterol, o 7 $\beta$ -hidroxicolesterol e o 7-cetocolesterol (7,8) têm tido um papel preponderante no *design* e desenvolvimento de novos fármacos antitumorais (4). Neste contexto, torna-se importante mencionar que muitas das atividades biológicas dos oxiesteróis têm sido atribuídas aos seus derivados oxidados em C-7. Deste modo, os derivados oxidados na posição alílica 7 de  $\Delta^5$ -esteróides estão bem documentados na literatura (4).

### 1.1.2.2 4 $\beta$ -Hidroxicolesterol

Um dos produtos maioritários resultantes da metabolização do colesterol encontrado na circulação sanguínea é o composto 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (6). Vários estudos demonstram que este composto resulta maioritariamente da oxidação do colesterol pela via enzimática, nomeadamente através da ação da enzima CYP3A4. No entanto, na oxidação *in vitro* de lipoproteínas de baixa densidade observou-se a formação de quantidades semelhantes de 4 $\alpha$  e 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, o que sugere que estes oxiesteróis também são formados por auto-oxidação. Contudo, na circulação sanguínea humana, os níveis superiores de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol em relação aos níveis de 4 $\alpha$ -hidroxicolesterol indicam a possível origem enzimática do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol. Tal facto foi corroborado através de um estudo que detetou um aumento dos níveis plasmáticos de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol em doentes tratados com antiepiléticos indutores da enzima CYP3A4. As concentrações plasmáticas de 4 $\alpha$ -hidroxicolesterol não sofreram alterações mediante tais tratamentos, demonstrando-se, assim, que o 4 $\alpha$ -hidroxicolesterol pode ser formado apenas por auto-oxidação ou por ação de outras enzimas que não sejam induzidas por alguns fármacos antiepiléticos (5). Além disso, fármacos inibidores do CYP3A4, como o cetoconazol, também levaram a um decréscimo dos níveis de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (9). Deste modo, o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol pode ser utilizado como biomarcador da enzima CYP3A4 (6,10). Uma vez que esta enzima é responsável pela metabolização de mais de metade dos fármacos comercializados, em adição a inúmeros compostos produzidos de forma endógena, o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol pode ser útil para avaliar possíveis interações medicamentosas, através da determinação do perfil indutor/inibidor de cada fármaco/composto (9,11).

A atividade biológica dos compostos oxidados em C-4 do colesterol ainda se encontra pouco descrita, ao contrário dos derivados oxidados em C-7. Deste modo, pouco se sabe relativamente aos efeitos biológicos do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (4,12). No entanto, foi comprovado que este composto é um agonista dos recetores LXR $\alpha$  e  $\beta$  do fígado, contribuindo para a regulação de vários genes (4). Em células do sistema nervoso central (SNC), a atividade citotóxica dos compostos oxidados em C-4, em comparação com outros oxiesteróis, nomeadamente os oxidados em C-7, foi recentemente documentada, demonstrando ser fraca ou praticamente inexistente. Contudo, apesar de não se observar qualquer efeito relevante na viabilidade celular, os compostos oxidados em C-4, nomeadamente o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, demonstraram um efeito citoestático, ou seja, uma suave inibição do crescimento celular, sobretudo em concentrações elevadas (4,12). Assim, esta propriedade pode ter grande interesse farmacológico no controlo da proliferação celular e no facto de se poder proceder à ativação dos recetores LXR sem alterações na viabilidade celular. Tal não se verifica com outros oxiesteróis ativadores do mesmo recetor mas com atividade citotóxica pronunciada (4). Todavia, uma vez que as propriedades citotóxicas e citoestáticas do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol não se encontram estudadas

em mais tipos de células, destaca-se a importância da avaliação dos seus efeitos em outras linhas celulares, quer normais, quer cancerígenas.

### 1.1.3 Diosgenina e seus derivados oxidados

A diosgenina ((25R)-5 $\alpha$ -espiroest-5-en-3 $\beta$ -ol), uma sapogenina esteroide da série espirostano (com 27 carbonos), ocorre abundantemente na Natureza em espécies de plantas do género *Trigonella*, *Dioscorea*, *Costus* e *Smilax* (13). Quimicamente, a diosgenina é composta por seis anéis: anéis A, B, C e D formando o sistema ciclopentanoperhidrofenantreno, característico dos esteroides; anel E, um tetrahidrofurano e anel F, um tetrahidropirano. Os anéis E e F fundem-se na posição C-22 formando uma estrutura em espiro. A estrutura química da diosgenina permite a sua conversão estrutural noutros esteroides (14), sendo, deste modo, muito utilizada como um substrato de partida para a síntese de hormonas esteroides, bem como outras moléculas farmacologicamente ativas (15). De facto, a maioria dos esteroides com interesse farmacológico são obtidos de forma semissintética a partir de compostos com estrutura esteroide, provenientes da Natureza (13,16), nomeadamente da diosgenina e do estigmasterol.

A elevada importância deste composto para a indústria farmacêutica traduz-se também na sua vasta aplicabilidade biológica. De facto, destacam-se atividades anti-inflamatória e antioxidante, efeitos anticoagulantes e antitrombóticos (17) e potencial anticancerígeno, já que a diosgenina apresenta propriedades apoptóticas e antiproliferativas em variadas linhas celulares cancerígenas interferindo, designadamente, na modulação da proteína p53 (13). Outro aspeto relevante é o seu papel na inibição da biossíntese de lípidos pelo seu efeito antagonista sobre recetores nucleares X do fígado (LXR) (18), o que contrasta com o poder agonista do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, mencionado anteriormente. Estes recetores nucleares regulam o metabolismo de diversos lípidos, como o colesterol e os ácidos biliares (19). Deste modo, os recetores LXR representam um possível alvo para o tratamento de doenças metabólicas como a hipercolesteremia (19) e a diabetes mellitus tipo 2, geralmente associada à obesidade (18).

Quanto ao seu metabolismo, sabe-se que a diosgenina é metabolizada por microrganismos originando vários produtos hidroxilados. Neste contexto, foi reportado que fungos como *Coriolus versicolor* e *Cunninghamella blakesleeana* originaram compostos hidroxilados em C-7, designadamente a 7 $\beta$ -hidroxidiosgenina (20,21). No entanto, no organismo humano, a diosgenina parece não ser sintetizada metabolicamente, nem convertida noutros esteroides (22).

A nível estrutural, o colesterol difere da diosgenina apenas na cadeia lateral ligada ao anel D. Uma vez que, no caso do colesterol, existem diversos estudos que descrevem a funcionalização das moléculas, sobretudo pela oxidação em C-7 no anel B, com o propósito de desenvolver

compostos com atividade biológica, torna-se importante, também, avaliar a potencialidade biológica de compostos análogos derivados da diosgenina.

#### **1.1.4 Desidroepiandrosterona e seus derivados oxidados**

A desidroepiandrosterona (DHEA - 3 $\beta$ -hidroxiandrost-5-en-17-ona), um  $\Delta^5$ -esteróide da série androstano (19 carbonos), é sintetizada endogenamente a partir do colesterol por várias reações mediadas pelo sistema de enzimas do citocromo P450, nomeadamente, no córtex adrenal, gónadas, cérebro e trato gastrointestinal. É um dos esteróides mais relevantes no organismo humano, sendo o mais abundante na circulação sanguínea (23) e o principal precursor das hormonas sexuais androgénicas e estrogénicas. Este composto é considerado um esteróide multifuncional, juntamente com o seu derivado sulfatado, DHEAS, já que estudos experimentais e clínicos demonstraram a sua implicância em diversos processos biológicos como obesidade, diabetes mellitus e neuroprotecção e as suas potenciais propriedades antitumorais (24).

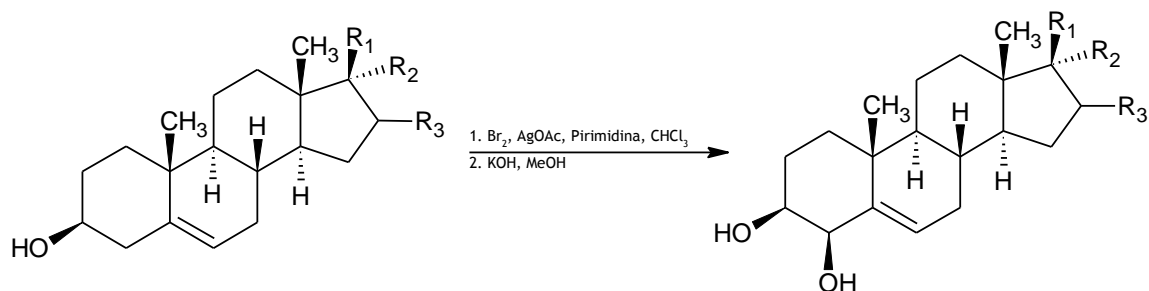
A DHEA é extensivamente metabolizada pelo fígado, originando os seus efeitos pleiotrópicos pela conversão em diversos metabolitos ativos biologicamente (23). Especial atenção tem sido dada aos metabolitos oxidados na posição 7, 7 $\alpha$ -hidroxi-DHEA, 7-oxo-DHEA e 7 $\beta$ -hidroxi-DHEA, aos quais já foram atribuídas diversas atividades biológicas importantes (24). De facto, os metabolitos 7 $\alpha$ -hidroxi-DHEA e 7 $\beta$ -hidroxi-DHEA são dos mais abundantes e desempenham um papel significativo no SNC (25). Neste contexto, e uma vez que estes metabolitos, juntamente com a 16 $\alpha$ -hidroxi-DHEA, se encontram no líquido céfalo-raquidiano, os seus níveis podem ser úteis no diagnóstico de doenças neurodegenerativas assim como no diagnóstico diferencial entre Alzheimer e demência vascular (26). Propriedades antiproliferativas destes compostos foram também demonstradas em várias linhas celulares, como a HepG2, assim como efeitos anti-inflamatórios e imunoprotetores (24). Em contrapartida à descrição detalhada de efeitos biológicos documentada para derivados oxidados em C-7 da DHEA, ainda pouco se sabe acerca de derivados oxidados na posição 4.

#### **1.1.5 Oxidação alílica na posição 4 de $\Delta^5$ -esteróides**

A oxidação alílica de esteróides, tendo em vista a síntese de álcoois, ésteres, éteres e compostos carbonílicos insaturados, é considerada uma importante via para a síntese de vários compostos com diversas atividades biológicas e intermediários sintéticos relevantes (27).

Na literatura, encontram-se descritos procedimentos indiretos de oxidação alílica para a obtenção de 4-hidroxi- $\Delta^5$ -esteróides. Neste contexto, a título de exemplo, o composto 4 $\beta$ -hidroxicolesterol foi preparado em dois passos, partindo da molécula de colesterol, como precursor (Figura 1.3). Numa primeira instância, efetuou-se a bromação do colesterol, seguida de tratamento com acetato de prata, com o objetivo de proteger o intermediário formado. De seguida, a formação do produto final, 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, é conseguida através da hidrólise e

posterior purificação do intermediário, obtido no primeiro passo do processo. Todavia, estas reações caracterizam-se por originarem rendimentos muito baixos do produto (28).



**Figura 1.3** - Exemplo de reação de síntese, em dois passos, do composto  $4\beta$ -hidroxicolesterol, através de oxidação alílica indireta (28).

Esteroides, cujo núcleo tenha um grupo cetona na posição alílica 4, podem também ser possíveis intermediários na obtenção de compostos 4-hidroxi- $\Delta^5$ -esteroides (2). A introdução do grupo cetona na posição alílica 4 a partir do  $\Delta^5$ -esteróide precursor pode efetuar-se mediante reação com iodoxibenzeno e uma quantidade catalítica de 2,2'-dipiridildisselenido ou na presença de ácido perfluorotil-selenínico em trifluorometilbenzono, sob refluxo (2).

Como alternativa aos métodos indiretos, a oxidação alílica direta, através do uso do oxidante dióxido de selênio, tem-se revelado como um dos métodos mais confiáveis e previsíveis para a obtenção de 4-hidroxi- $\Delta^5$ -esteroides (30). A seletividade e rendimento da reação para a formação dos compostos supramencionados parecem estar principalmente dependente da escolha do solvente adequado (28,30). De facto, verificou-se que o uso de 1,4-dioxano como solvente da reação permitiu a obtenção de 4-hidroxi- $\Delta^5$ -esteroides com um rendimento moderado (30,31).

Como mencionado anteriormente, os derivados oxidados na posição alílica 7 dos  $\Delta^5$ -esteroides descritos estão associados a várias ações biológicas, tendo interesse nomeadamente como agentes antiproliferativos em várias linhas celulares (7,13,24). Todavia, contrariamente a estes compostos, como a oxidação de esteroides em C-4 é pouco eficiente e está pouco estudada, consequentemente, há um desconhecimento significativo acerca da sua formação e das propriedades biológicas dos produtos resultantes da mesma.

### 1.1.6 Principais metodologias analíticas em esteroides

Para a análise quantitativa e qualitativa de compostos com estrutura esteroide, em várias matrizes biológicas, são utilizados, maioritariamente, sistemas cromatográficos como a cromatografia gasosa (GC) e a cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), acoplados a detetores de espectrometria de massa (MS) e *diode array* (DAD).

Como já referido, o colesterol é metabolizado pela CYP3A4 em 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, podendo este último composto ser utilizado como biomarcador da enzima. Deste modo, o doseamento do composto 4 $\beta$ -hidroxicolesterol contribui para avaliar a modulação da atividade da enzima supramencionada, aquando da presença de substâncias indutoras ou inibidoras da mesma (32). Neste contexto, para estudo do colesterol e seu derivado, 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, existem vários métodos analíticos descritos e validados, sobretudo em amostras de plasma. Como exemplo revelante, Goodenogh *et. al* (9) descreveram um método de cromatografia líquida acoplado a um espectrómetro de massa (LC-MS/MS) com ionização por *electrospray* (ESI) para a deteção do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol. A preparação da amostra incluiu uma saponificação e derivatização da mesma para obtenção do éster correspondente. O método revelou ser sensível, preciso e robusto, permitindo o doseamento deste composto entre 18 e 250 ng/mL. Em adição, métodos envolvendo GC-MS foram utilizados para a determinação de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol em amostras de plasma, fração lipoproteica e tecido humano. A determinação do colesterol foi conseguida através de um método enzimático comercial (5). Outros métodos de LC e GC foram reportados para a determinação de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol em amostras de plasma, envolvendo saponificação e derivatização da amostra (5,33). Na maioria dos estudos analíticos descritos para este composto, é utilizado como padrão interno o composto 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, na sua forma deuterada (32).

Relativamente à determinação e quantificação da diosgenina, devido ao seu grande interesse farmacológico, o HPLC é considerada a técnica mais utilizada na análise deste composto (34). Contudo, na literatura, existem outros métodos descritos designadamente baseados em GC-MS (35,36). Uma vez que a diosgenina se encontra presente em diversas plantas medicinais, as técnicas referidas são maioritariamente aplicadas a matrizes de extração constituídas por partes das próprias plantas, como as sementes, o caule, rizomas, entre outras. Neste sentido, através de técnicas de GC-MS foi possível a determinação de diosgenina em tubérculos de *Dioscorea spp* (37). No entanto, para o seu doseamento a partir de formulações farmacêuticas à base de plantas e culturas de células de plantas foram utilizados sistemas de HPLC acoplada principalmente a DAD (38-40). A determinação e quantificação dos níveis de diosgenina foi também já estabelecida em amostras biológicas de plasma de ratos, através do desenvolvimento de um método por LC-ESI-MS/MS (41). Relativamente ao seu derivado hidroxilado, 4 $\beta$ -OH-diosgenina, pouco se sabe acerca de metodologias analíticas para a sua deteção e quantificação. Encontra-se descrito no anexo 1.1 uma revisão recente sobre as metodologias analíticas para a determinação de diosgenina em diversas amostras.

Relativamente ao DHEA, têm sido utilizados sistemas de LC-MS/MS para o seu doseamento em amostras biológicas como saliva, cabelo, soro, unhas e diversos tecidos (42). Quanto à determinação dos seus derivados hidroxilados, foram descritos métodos de GC-MS foram descritos para a deteção de compostos hidroxilados na posição alílica C-7, nomeadamente 7 $\alpha$

e 7 $\beta$ -hidroxi-DHEA (43). Neste contexto, Li *et al.* (44) descreveram um método de LC/MS para promover a separação de 7 $\alpha$  e 7 $\beta$ -hidroxi-DHEA em microsomas cerebrais de ratos, após incubação com DHEA. Este método tornou-se vantajoso no sentido em que passos como a derivatização das amostras foram eliminados. Contudo, de acordo com a nossa pesquisa, nada se sabe quanto à identificação e separação de derivados hidroxilados do DHEA na posição alílica C-4.

## 1.2 Objetivos

O presente trabalho de investigação, teve como principal objetivo o estudo dos efeitos de esteroides oxidados na posição alílica 4 na proliferação de células hepáticas, bem como tentar desenvolver e aplicar metodologias analíticas para avaliar a sua possível formação no organismo humano, por forma a aumentar o leque de conhecimentos relativo aos mesmos.

Numa perspetiva mais específica, pretendeu-se:

- ✓ Sintetizar, através de uma reação de oxidação, esteroides oxidados na posição alílica 4, a partir dos substratos colesterol, diosgenina e DHEA;
- ✓ Avaliar a citotoxicidade dos produtos sintetizados bem como dos respetivos substratos, através do ensaio de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) em linhas celulares cancerígenas do fígado, HepaRG e HepG2;
- ✓ Estabelecer uma relação de comparação entre a atividade citotóxica dos compostos sintetizados com a dos substratos precursores;
- ✓ Desenvolver métodos analíticos baseados em HPLC-DAD para identificação dos compostos em estudo, incluindo os  $\Delta^5$ -esteroides colesterol, diosgenina e DHEA bem como os seus derivados 4 $\beta$ -hidroxilados.

## 1.3 Material e Métodos

### 1.3.1 Síntese química

#### 1.3.1.1 Reagentes e solventes

O colesterol (99%) tal como a diosgenina (95%) e a DHEA (99%) foram adquiridos à Sigma- Aldrich Lisboa, Portugal). O agente oxidante, dióxido de selénio (99,8%) utilizado foi adquirido à Acros Organics.

O solvente usado em todas as reações, o 1,4-dioxano, foi adquirido à Merck. Os eluentes éter de petróleo 40-60°C e acetato de etilo foram adquiridos à Fisher Chemicals, tal como o éter dietílico. O ácido sulfúrico para preparar uma solução a 5% em etanol absoluto, utilizado como revelador para a cromatografia em camada fina, foi adquirido à Manuel Vieira & C<sup>a</sup> (Irmão) Sucrs, Lda.

Para preparar a solução de *Brine*, adquiriu-se o cloreto de sódio à Panreac. O sulfato de sódio anidro foi adquirido à Sigma-Aldrich (Lisboa, Portugal). Para a ressonância magnética nuclear (RMN) usou-se clorofórmio deuterado o qual se adquiriu, também, à Sigma-Aldrich (Lisboa, Portugal).

### 1.3.1.2 Material e equipamentos

As reações de síntese decorreram sob aquecimento e agitação através do uso de placas Heidolph. O controlo destas reações foi feito através de cromatografia em camada fina para a qual se usaram placas de sílica gel 60 UV<sub>254</sub>, Macherey-Nagel. Antes da revelação com a solução de ácido sulfúrico a 5% já referida e posterior aquecimento, as placas cromatográficas foram observadas à luz UV a 254 nm, recorrendo-se ao uso do aparelho CN-15.LC. Os solventes foram evaporados através do uso de evaporadores rotativos Büchi (R-215).

Para o isolamento e purificação dos compostos, através de cromatografia em coluna, recorreu-se ao uso de uma coluna de sílica-gel 0.040-0.063 mm, adquirida à Merck.

Para a caracterização dos compostos sintetizados, os espetros RMN de protão (<sup>1</sup>H) e de carbono (<sup>13</sup>C) foram obtidos através do espectrofotómetro Bruker Avance III 400 e registados a 400 MHz para <sup>1</sup>H-RMN e 100 MHz para <sup>13</sup>C-RMN, utilizando-se em ambos os casos clorofórmio deuterado como solvente. Os dados obtidos nos espetros de <sup>1</sup>H-RMN estão indicados pela seguinte ordem: desvio químico  $\delta$  (ppm), tipo de sinal, integração e indicação do respetivo hidrogénio responsável pelo sinal. Os espetros de <sup>13</sup>C-RMN foram realizados em desacoplamento, sendo apresentados os desvios químicos observados e, quando possível e se justificar, a atribuição do sinal. São apenas indicados os sinais mais relevantes uma vez que os compostos já são conhecidos.

### 1.3.1.3 4 $\beta$ -Hidroxição de $\Delta^5$ -esteroides com dióxido de selénio

A síntese dos compostos 4 $\beta$ -hidroxilados, nomeadamente 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, 4 $\beta$ -OH-diosgenina e 4 $\beta$ -OH-DHEA, foi realizada por hidroxilação alílica de  $\Delta^5$ -esteroides utilizando como agente oxidante dióxido de selénio. As reações decorreram tendo por base o procedimento reportado por Gosh *et al.* (30), sendo repetidas as mesmas condições para cada um dos substratos - colesterol, diosgenina e DHEA.

#### 1.3.1.3.1 Procedimento geral

Num balão de fundo redondo, a 0,25 mmol de esteroide, previamente pesado, adicionou-se o solvente 1,4-dioxano/água na proporção de 5:1 (1,56mL:312,5 $\mu$ L). Posteriormente, adicionou-se o dióxido de selénio e deixou-se refluxar a 80°C sob agitação. O decorrer da reação foi controlado através de cromatografia em camada fina (TLC). Após o término da reação deixou-se arrefecer o sistema até à temperatura ambiente para posterior filtração.

Para a filtração a vácuo (com cerca de 1 cm de celite sobre a placa do funil) adicionou-se cerca de 5 mL de éter dietílico ao balão. O balão e sólidos foram, de seguida, lavados com mais 2x25 mL de éter dietílico. Após transferência do filtrado para uma ampola de decantação passou-se pelo kitasato de recolha do filtrado mais 2x25 mL de éter dietílico para evitar a perda de qualquer resíduo de produto. De seguida, a solução orgânica foi lavada com 2x20 mL de *Brine*

e secou-se com sulfato de sódio anidro. Posteriormente, filtrou-se, novamente, a vácuo e evaporou-se a baixa pressão o filtrado até à secura.

A fim de isolar o composto pretendido, após secura do mesmo, efetuou-se uma cromatografia em coluna, utilizando como eluente uma mistura de acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C. Após a secagem total dos compostos, os mesmos foram pesados e caracterizados segundo técnicas de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

### 1.3.1.3.2 4 $\beta$ -Hidroilação do colesterol

Para esta reação pesaram-se 97 mg de colesterol (0,2508 mmol) e 97 mg de dióxido de selênio (0,2498 mmol). O eluente utilizado para o controlo da reação por TLC foi na proporção de 1:1 (V/V) de acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C. A reação manteve-se sob aquecimento e agitação durante três dias, vinte horas e trinta minutos, verificando-se por TLC, após a paragem da mesma, ainda a presença de alguma quantidade de substrato. Para a realização da cromatografia em coluna foi igualmente utilizado um eluente constituído por acetato de etilo/éter de petróleo na proporção 1:1 (V/V), ocorrendo, deste modo, a separação dos compostos e, consequentemente, o isolamento e purificação do produto.

Após a realização de todos os procedimentos experimentais obteve-se 40 mg do composto pretendido, sob a forma de pó branco, correspondente a um rendimento da reação de 40%. O produto foi caracterizado de acordo com o descrito anteriormente, não tendo sido detetadas impurezas significantes, sendo que os dados espectrais obtidos correspondem ao descrito na literatura para este composto (30):

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0,61 (s, 3H, H-18), 0,80 (dd, 6H, H-26,27), 0,84 (d, 3H,  $J=6,5$  Hz, H-21), 1,11 (s, 3H, H-19), 3,46-3,51 (m, 1H, H-3), 4,07 (d, 1H,  $J=2,5$  Hz, H-4), 5,61 (m, 1H, H-6);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  22,78 (C26), 36,40 (C22), 72,72 (C3), 77,55 (C4), 129,96 (C6), 142,98 (C5).

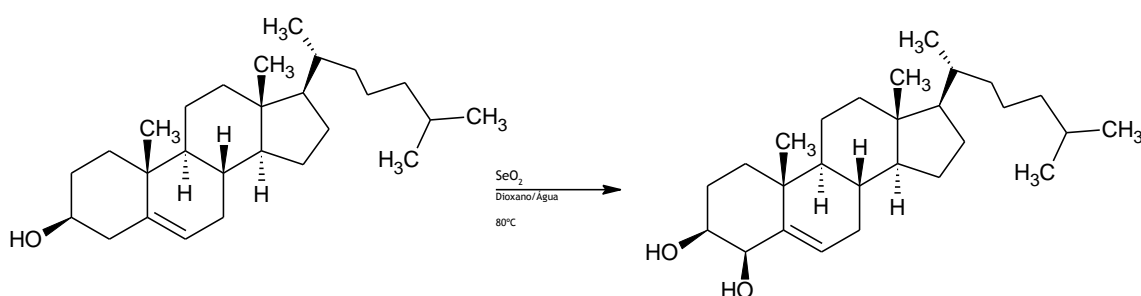


Figura 1.4 - Reação de hidroxilação alílica do colesterol, reagentes e condições reacionais.

### 1.3.1.3.3 4 $\beta$ -Hidroxilação da diosgenina

Nesta reação pesaram-se 109,7 mg de diosgenina (0,2511 mmol) e 98,4 mg de dióxido de selênio (0,2534 mmol). Para controlo da reação por TLC utilizou-se um eluente constituído por acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C na proporção de 1:1 (V/V). O término da reação decorreu após dois dias, onze horas e vinte minutos do início da mesma, verificando-se, ainda, a presença de alguma quantidade de substrato. Para o isolamento e purificação do produto por cromatografia em coluna recorreu-se, novamente, ao uso de um eluente constituído por acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C na proporção de 1:1 (V/V).

Após a realização de todos os procedimentos experimentais obteve-se 50 mg do composto pretendido, sob a forma de pó branco, o que corresponde a um rendimento da reação de 46%. O produto foi caracterizado de acordo com o descrito anteriormente, não tendo sido detetadas impurezas relevantes, sendo que os dados espectrais obtidos correspondem ao descrito na literatura para este composto (30):

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0,721 (d, 3H,  $J=6,4$  Hz, H-27), 0,892 (s, 3H, H-18), 0,909 (d, 3H,  $J=6,8$  Hz, H-21), 1,130 (s, 1H, H-19), 3,276 (t, 1H,  $J=10,8,11,2$  Hz, H-26b), 3,303 (m, 1H, H-26a), 3,487 - 3,496 (m, 1H, H-3), 4,067 (d, 1H,  $J=3,2$  Hz, H-4), 4,368 (q, 1H,  $J=7,6, 7,2, 7,6$  Hz, H-16), 5,607 (m, 1H, H-6);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  67,07 (C26), 72,63 (C3), 76,91 (C4), 109,53 (C22), 128,65 (C6), 143,05 (C5).

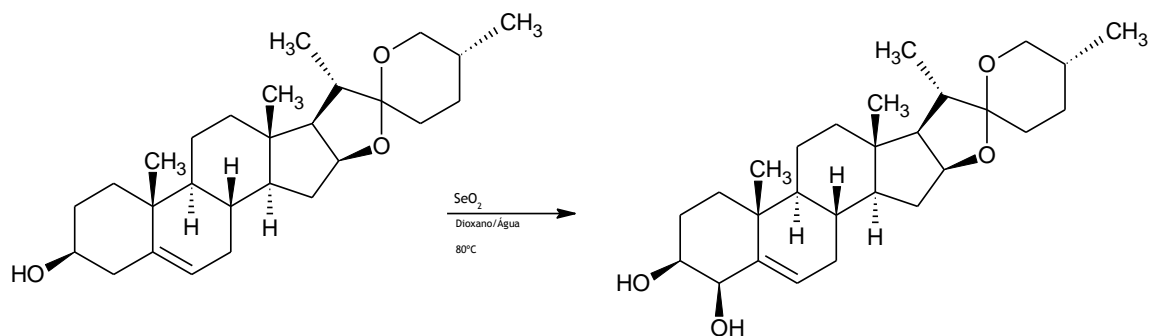


Figura 1.5 - Reação de hidroxilação alílica da diosgenina, reagentes e condições reacionais.

### 1.3.1.3.4 4 $\beta$ -Hidroxilação do DHEA

Nesta reação fez-se reagir 72 mg de DHEA (0,2497 mmol) com 97,5 mg de dióxido de selênio (0,2511 mmol). A progressão da reação foi acompanhada por TLC, na qual foi utilizado um eluente constituído por acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C na proporção 1:1 (V/V). A reação foi parada após cinco dias, quatro horas e dezoito minutos do início da mesma. No final da reação observou-se, através da visualização da TLC, além do produto pretendido, várias manchas de subprodutos e uma mancha ténue correspondente ao substrato. Na cromatografia

em coluna, para isolamento do composto, foi utilizado um eluente constituído por acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C na proporção de 3:1 (V/V).

Após a execução de todos os procedimentos experimentais obteve-se 10 mg do composto pretendido, sob a forma de um pó alaranjado, o que corresponde a um rendimento da reação de 13%. O produto foi caracterizado de acordo com o descrito anteriormente, não tendo sido detetadas impurezas significativas, sendo que os dados espectrais obtidos correspondem ao descrito na literatura para este composto (31):

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  0,82 (s, 3H, H-18), 1,15 (s, 3H, H-19), 3,48-3,54 (m, 1H, H-3), 4,09 (d, 1H,  $J=2,4$  Hz, H-4), 5,63-5,67 (m, 1H, H-6);

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz):  $\delta$  72,56 (C3), 77,33 (C4), 128,12 (C6), 143,11 (C5), 221,26 (C17).

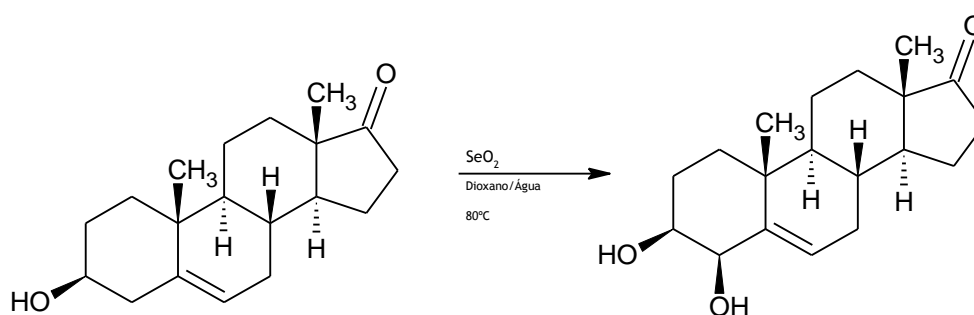


Figura 1.6 - Reação de hidroxilação alílica do DHEA, reagentes e condições reacionais.

### 1.3.2 Avaliação biológica *in vitro*

Após a obtenção dos compostos puros, através das reações de síntese descritas anteriormente, procedeu-se à avaliação básica da sua atividade biológica, comparando-a com os compostos precursores. Neste contexto, recorreu-se ao uso de linhas celulares cancerígenas do fígado, HepaRG e HepG2, e ao ensaio colorimétrico de MTT realizado em placas de 48 poços. Para cada composto prepararam-se soluções mãe, em dimetilsulfóxido (DMSO), a 10mM.

#### 1.3.2.1 Linhas celulares e sua cultura

As células HepaRG são oriundas de um carcinoma hepatocelular de um indivíduo do sexo feminino (45,46). São caracterizadas por apresentarem, após diferenciação, uma expressão estável de proteínas fulcrais no metabolismo de fármacos bem como na manutenção das funções hepáticas (47,48), sendo, hoje, amplamente utilizadas como um modelo *in vitro* viável para o estudo do metabolismo de fármacos em humanos (45,49,50), bem como em estudos toxicológicos (45,50).

As células HepaRG foram semeadas e mantidas em cultura em caixas de 75cm<sup>2</sup> em meio Williams' E (Sigma Aldrich) suplementado com 10% de FBS (soro fetal bovino - Biochrom AG), 5

$\mu\text{g}/\text{mL}$  de insulina,  $50 \mu\text{M}$  de hemissucinato de hidrocortisona,  $100 \text{ UI}/\text{mL}$  de penicilina e  $100 \mu\text{g}/\text{mL}$  de estreptomicina, a  $37^\circ\text{C}$  numa incubadora (Bioblock Scientific) em atmosfera humidificada contendo 5% de dióxido de carbono. O meio de cultura foi renovado a cada 2-3 dias até as células apresentarem aproximadamente 80% de confluência. No ensaio realizado, as células encontravam-se na passagem 27-29.

A linha celular HepG2 é derivada de um carcinoma hepatocelular de um indivíduo americano caucasiano, com 15 anos de idade, do sexo masculino (51). Nesta linha celular, apesar de reter diversas funções específicas do fígado, quando em comparação com as células HepaRG, verifica-se uma diminuição da expressão das enzimas pertencentes ao citocromo P450 (50). Deste modo, o uso da linha celular HepG2 em estudos de metabolismo de fármacos torna-se limitado, já que a expressão das enzimas envolvidas na metabolização de fármacos é diferente quando comparada com uma situação *in vivo* (52).

As células HepG2 foram semeadas e mantidas em cultura em caixas de  $75\text{cm}^2$  em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium - Sigma Aldrich), suplementado com 10% de FBS (Biochrom AG) e 1% de antibiótico/antimicótico ( $10000 \text{ unidades}/\text{mL}$  de penicilina e  $100000 \mu\text{g}/\text{mL}$  de estreptomicina e  $25\mu\text{g}/\text{mL}$  de anfotericina B), a  $37^\circ\text{C}$  numa incubadora (Bioblock Scientific) em atmosfera humidificada contendo 5% de dióxido de carbono. O meio de cultura foi renovado a cada 2-3 dias até as células apresentarem aproximadamente 80% de confluência. No ensaio realizado, as células encontravam-se na passagem 29-33.

Ambos os meios de cultura foram preparados a partir dos correspondentes pós liofilizados, a pH 7,4. Os meios foram devidamente filtrados, em câmara de fluxo laminar vertical, através do uso de unidades de filtração estéreis, de tamanho de poro de  $0,22 \mu\text{m}$ .

### **1.3.2.2 Tripsinização**

Previamente à sementeira das células HepaRG e HepG2 para placas multi-poços foi necessário dissociar as células da superfície onde estas se encontravam, visto que se tratam de células aderentes. Isso conseguiu-se através da tripsinização, tendo-se recorrido ao uso de uma solução de tripsina (0,25% de tripsina em PBS (tampão fosfato salino/EDTA)), uma enzima proteolítica, que permitiu a dissociação das células das caixas de cultura de  $75\text{cm}^2$  onde foram cultivadas. Deste modo, e posteriormente à confirmação da confluência pretendida (confirmada pela observação ao microscópio (Olympus CK40)) iniciou-se o processo de tripsinização com a aspiração do meio de cultura, sob vácuo, existente no interior da caixa de cultura. De seguida, as células foram lavadas com PBS (aproximadamente 10 mL), previamente aquecido. Após este passo, o PBS foi removido e foi aplicado um volume igual da solução de tripsina na caixa de cultura, sendo estas, posteriormente, incubadas durante 5 minutos a  $37^\circ\text{C}$  em atmosfera de humidificada contendo 5% de  $\text{CO}_2$ . A suspensão celular foi confirmada ao microscópio e a tripsina foi neutralizada com meio de cultura, suplementado com FBS, previamente aquecido. A mistura

resultante foi centrifugada durante 8 minutos a 1000 rpm. O sobrenadante foi descartado e ressuspendeu-se o *pellet* no meio de cultura.

### 1.3.2.3 Sementeira e incubação dos compostos

Antes da utilização da suspensão celular resultante do procedimento de tripsinização, foi necessário proceder à contagem das células a fim de se aplicar a densidade celular mais adequada. Deste modo, para um tubo de eppendorf, retirou-se uma alíquota de 10  $\mu\text{L}$  da suspensão celular obtida à qual se adicionou 10  $\mu\text{L}$  de solução de azul triptano 0,4%. O conteúdo resultante foi aplicado numa câmara de *Neubauer*, procedendo-se à contagem das células por quadrante. Após o cálculo da média dos quadrantes, multiplicou-se o valor obtido por 2 uma vez que as células se encontravam diluídas devido à adição da solução de azul triptano na proporção de 1:1, aplicando-se, de seguida, a fórmula de *Neubauer*. Uma vez conhecida a concentração celular e pretendendo-se obter uma concentração de células final de  $2 \times 10^4$  por mL, calculou-se o volume de suspensão inicial a diluir no volume total de meio necessário para a execução dos ensaios, e preparou-se a suspensão celular final. Usando esta suspensão semearam-se 35 dos 48 poços da placa, tendo-se introduzido somente meio de cultura nos restantes poços, posicionados na primeira linha e primeira coluna da placa, funcionando como “zeros”. Seguidamente, as placas foram incubadas durante 48 horas para ocorrer aderência das células.

A partir das soluções-mãe de cada composto, a 10 mM, preparam-se três soluções diluídas dos mesmos, em meio de cultura, com as concentrações de 10, 50 e 100  $\mu\text{M}$ . Neste contexto, após verificação microscópica da cultura celular das placas multi-poços e aspiração do meio de cultura, cada uma destas soluções foi adicionada a 5 poços com células, para um volume final de 250  $\mu\text{L}$ . Como controlo negativo, deixaram-se cinco poços sem qualquer composto, contendo apenas meio de cultura. Por último, as placas foram novamente incubadas durante 48 horas, a fim de se realizar o ensaio colorimétrico de MTT no final deste período de incubação.

### 1.3.2.4 Ensaio MTT

No sentido de avaliar a viabilidade celular nas linhas celulares HepaRG e HepG2, quer dos compostos percursores, quer dos compostos sintetizados, como previamente mencionado, recorreu-se ao ensaio MTT. Neste ensaio *in vitro*, o MTT, um sal tetrazólio solúvel em água, é reduzido pelas enzimas succinato desidrogenases existentes em células metabolicamente viáveis, levando à formação de cristais insolúveis de formazano. Neste contexto, tem-se considerado que a concentração de formazano pode ser diretamente relacionada com a viabilidade celular e com o número de células vivas (53,54).

Após 48 horas de incubação com os compostos a avaliar, procedeu-se à aspiração cuidadosa do meio de cultura com/sem os compostos e lavagem com PBS. De seguida, adicionou-se a cada

poço meio fresco sem FBS e uma solução de MTT a 5 mg/mL em PBS. As placas foram envoltas em alumínio (uma vez que o MTT é fotossensível) e colocadas na incubadora a 37°C, durante 4 horas. Findo este tempo de incubação aspirou-se cuidadosamente o sobrenadante dos poços e adicionou-se DMSO por forma a promover a dissolução dos cristais de formazano. As leituras das absorvâncias, a 570 nm, foram efetuadas num espectrofotómetro Anthos 2020, registando-se os valores obtidos.

### **1.3.2.5 Análise estatística**

Os ensaios de MTT foram realizados em duas experiências independentes para a linha celular HepaRG e três experiências independentes para a linha celular HepG2. Os resultados provenientes do mesmo foram tratados pelo programa Microsoft Excel, através do qual foi possível a obtenção de resultados gráficos, expressos na forma de média  $\pm$  desvio padrão. Para a significância estatística, foi aplicado o teste *t*-Student.

### **1.3.3 Ensaio analítico**

#### **1.3.3.1 Reagentes**

O acetato de etilo (pro analysis), clorofórmio (pro analysis), ácido fórmico (Lichrosolv®) e metanol (Lichrosolv®) foram adquiridos à Enzymatic (Santo Antão do Tojal, Portugal). O acetonitrilo (Lichrosolv®) e hexano (pro analysis) foram adquiridos à LaborSpirit (Lisboa, Portugal).

Como padrão interno foi utilizado o xanteno que foi adquirido à Sigma-Aldrich (Lisboa, Portugal).

#### **1.3.3.2 Material e equipamento**

O equipamento utilizado foi o seguinte:

- ✓ Agitador rotativo - modelo Movil-Rod, J.P. Selecta (Barcelona, Espanha);
- ✓ Balança analítica da Sartorius - modelo CP225;
- ✓ Câmara frigorífica da Dagard - refrigeração a 4°C;
- ✓ Micropipetas automáticas da Gilson de 10, 100 e 1000  $\mu$ L;
- ✓ Sistema de purificação de água Mili-Q Advantage A10® system da milipore;
- ✓ Vortex Mixer da Labnet Internacional - modelo 2;

#### **1.3.3.3 Soluções**

As soluções padrão na concentração de 1mg/mL de cada uma das substâncias em estudo foram preparadas individualmente após pesagem e dissolução em metanol.

Para proceder à preparação da solução de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo pipetou-se 250 µL de ácido fórmico para um balão volumétrico de 250 mL e aferiu-se o mesmo com acetonitrilo. A solução foi homogeneizada por inversão.

Para a preparação da solução 0,1% de ácido fórmico em água, pipetou-se 250 µL de ácido fórmico para um balão volumétrico de 250 mL e adicionou-se água MiliQ até aferir o balão. A solução foi homogeneizada por inversão.

#### **1.3.3.4 Sistema cromatográfico e deteção**

Para a identificação dos compostos em estudo foi utilizado um sistema HPLC (1260) com bomba quaternária acoplado a um DAD, modelo da Agilent Technologies (Soquímica, Lisboa, Portugal). Os compostos foram separados utilizando uma coluna de fase reversa Zorbax 300 SB-C<sub>18</sub> (5 µm, 4,6 x 250 mm i.d) da Agilent Technologies (Soquímica, Lisboa, Portugal) à temperatura de 30°C.

##### **1.3.3.4.1 Condições cromatográficas**

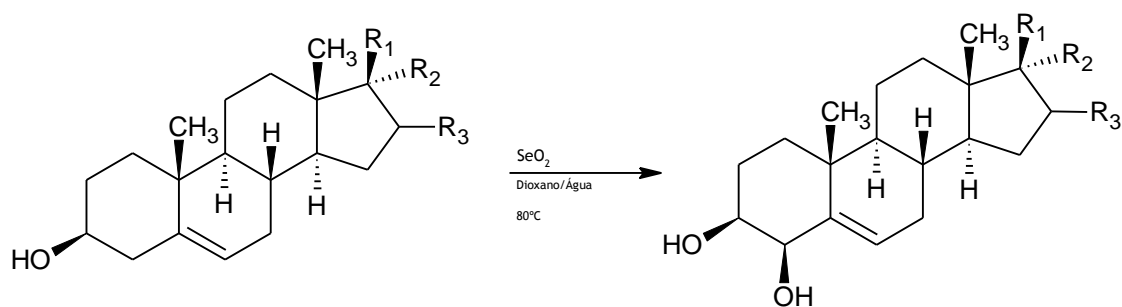
A fase móvel utilizada para a separação do colesterol, diosgenina e seus derivados 4β-hidroxiados foi uma mistura de metanol e 0,1 % de ácido fórmico em água na proporção 90:10 (v/v), tendo a eluição ocorrido em modo isocrático. O fluxo da fase móvel foi de 0,5 mL/min. No que diz respeito à separação do DHEA e seu derivado 4β-hidroxiado, a fase móvel utilizada foi uma mistura de 0,1 % de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção 20:80 (v/v), tendo a eluição ocorrido em gradiente. O fluxo da fase móvel manteve-se constante a 0,5 mL/min. Em ambos os métodos, a temperatura da coluna foi de 30°C e do injetor foi de 4°C. O volume de injeção foi de 40 µL.

O tempo total do cromatograma foi de 60 minutos. A deteção do colesterol e diosgenina e seus derivados hidroxiados foi realizada ao comprimento de onda de 215 nm; o DHEA e seu derivado hidroxiado foi detetado ao comprimento de onda de 292 nm.

## **1.4 Resultados e discussão crítica**

### **1.4.1 Estratégia de síntese**

Para cumprir os objetivos desta investigação foi necessário efetuar a síntese dos Δ<sup>5</sup>-esteroides-4β-hidroxiados (Figura 1.7 e Tabela 1.1) já referidos, já que, como mencionado anteriormente, estes compostos são ainda pouco estudados, existindo pouca informação documentada na literatura acerca das suas atividades biológicas. Neste contexto, apesar de os compostos terem sido preparados com sucesso, foram observados rendimentos moderados a baixos e após tempos reacionais longos. A tabela 1.1 faz referência à duração de cada reação bem como ao seu respetivo rendimento.

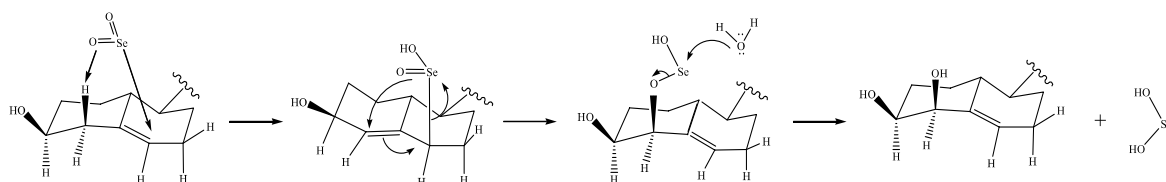


**Figura 1.7** - Esquema da reação de hidroxilação alílica de  $\Delta^5$ -esteroides, reagentes e condições reacionais gerais.

**Tabela 1.1** - Cadeias laterais dos substratos, produtos, tempo reacional e rendimento das reações de oxidação alílica de  $\Delta^5$ -esteroides.

Substrato	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Produto	Tempo reacional	Rendimento (%)
Colesterol	H		H	4 $\beta$ -OH-colesterol	três dias, vinte horas e trinta minutos	40
Diosgenina	H		H	4 $\beta$ -OH-diosgenina	dois dias, onze horas e vinte minutos	46
DHEA			H	4 $\beta$ -OH-DHEA	cinco dias, quatro horas e dezoito minutos	13

Para a síntese destes compostos e pretendendo-se a maior regio-, quimio- e estereosseletividade possível, o processo sintético descrito mais adequado envolve o uso do oxidante dióxido de selênio. Condições reacionais, como o tempo reacional, temperatura e solvente podem, eventualmente, variar, para garantir a maior seletividade possível (30,31). Neste âmbito, Ma, *et al.* (2009) (31) descreve o possível mecanismo desta oxidação de  $\Delta^5$ -esteroides com dióxido de selênio (Figura 1.8), envolvendo dois passos: o primeiro passo, uma reação ene, onde o próton alílico é transferido para o dióxido de selênio e o segundo passo, uma reação [2,3]-sigmatrópica.



**Figura 1.8** - Possível esquema reacional para a reação de 4 $\beta$ -hidroxilação, através do uso de dióxido de selênio (31).

Tendo em consideração o descrito por Ghosh *et al.* (2012) (30), o solvente selecionado para a reação foi uma mistura de 1,4-dioxano/água na proporção de 5:1, uma vez que era o solvente que apresentava maior seletividade para a formação de compostos 4 $\beta$ -hidroxilados.

Segundo a bibliografia, o rendimento descrito para o composto 4 $\beta$ -hidroxicolesterol seria de cerca de 64% (30). No entanto, após a execução da reação, o rendimento obtido foi de apenas 40%, sendo um rendimento inferior ao esperado. O valor obtido, classificado como sendo um rendimento moderado a baixo, pode justificar-se pelo facto de a reação não ser completa, o que se verificou por observação das TLC correspondentes, para além de todas as perdas de produto inerentes ao procedimento experimental da reação de síntese. Também, através da observação por TLC, foi possível verificar a existência de várias manchas correspondentes a produtos secundários, o que terá igualmente afetado o rendimento desta reação. As justificações supramencionadas são igualmente válidas para as reações de síntese dos compostos 4 $\beta$ -OH-diosgenina e 4 $\beta$ -OH-DHEA, sendo que para estas os rendimentos também são considerados baixos a moderados. De facto, a reação de síntese do composto 4 $\beta$ -OH-DHEA apresenta o valor de rendimento mais baixo quando comparado com os rendimentos das outras duas reações realizadas. Atenta-se que, nesta reação, foi mais perceptível a observação de produtos secundários, um dos quais apresentava absorção UV marcada. Neste contexto, fica a suspeita de se tratar do composto 4-oxo-DHEA, no entanto, não foi possível o seu isolamento e, conseqüentemente, a sua identificação.

É mencionar ainda que estas reações foram realizadas em condições um pouco diferentes das descritas por Ma *et al.* (2009) (31), nomeadamente no que diz respeito à proporção de 1,4-dioxano/água e à temperatura. Além disso, os tempos reacionais descritos por Ma *et al.* (2009) (31) são muito inferiores aos observados nas reações de síntese decorrentes desta investigação laboratorial.

Como principal marcador dos compostos requeridos pela síntese, no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN tem-se o sinal do H4. Este sinal aparece como duplete a aproximadamente 4,1 ppm, sinal característico de um carbono ligado a um grupo hidroxilo. No espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN, o sinal do C4 aparece a aproximadamente 77,23 ppm.

### 1.4.2 Ensaio de MTT

Os gráficos resultantes dos estudos de proliferação celular pelo ensaio de MTT (Gráficos 1.1 a 1.6) são apresentados em função do composto e da concentração avaliada do mesmo, bem como do tipo de células. Em cada gráfico e para cada linha celular, confrontam-se os resultados do substrato com os do correspondente derivado 4 $\beta$ -hidroxilado. Os dados são apresentados na forma de média  $\pm$  desvio-padrão de proliferação celular relativamente ao controlo negativo.

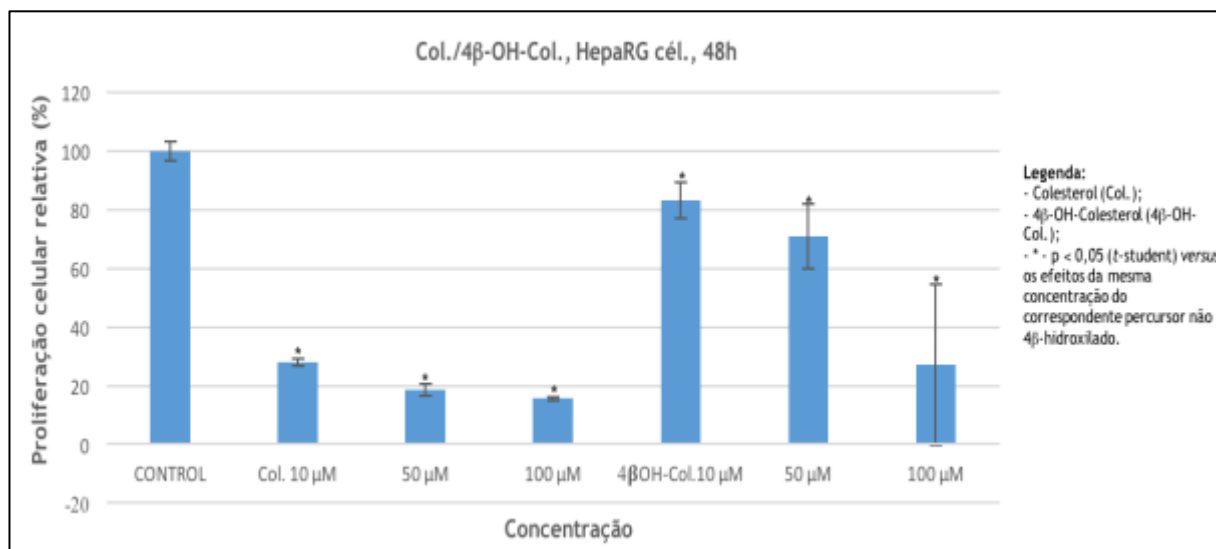


Gráfico 1.1 - Efeito dos compostos em estudo na linha celular HepaRG.

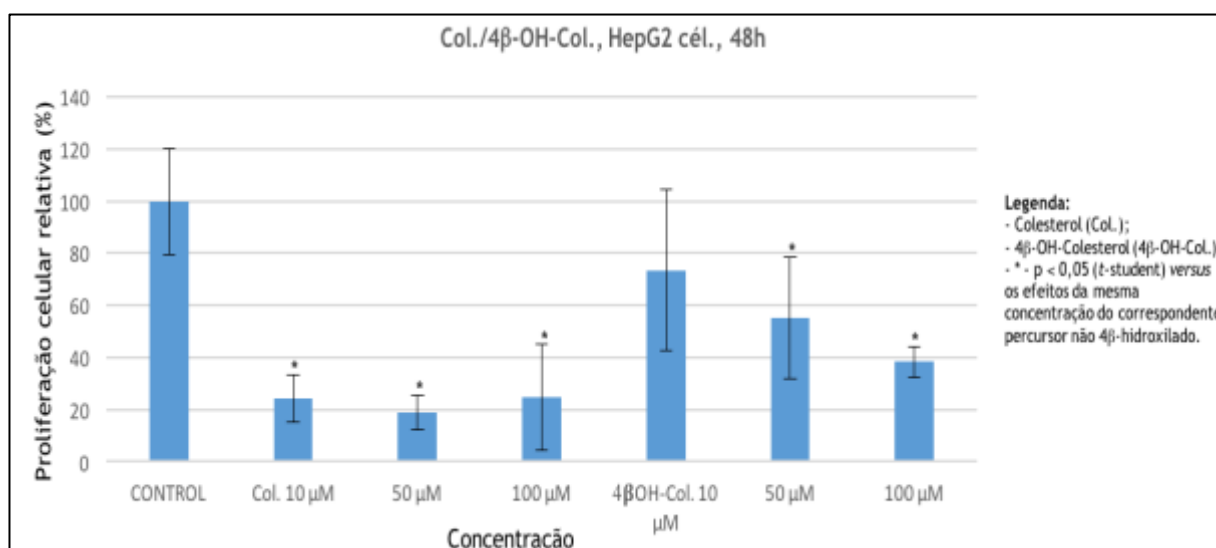


Gráfico 1.2 - Efeito dos compostos em estudo na linha celular HepG2.

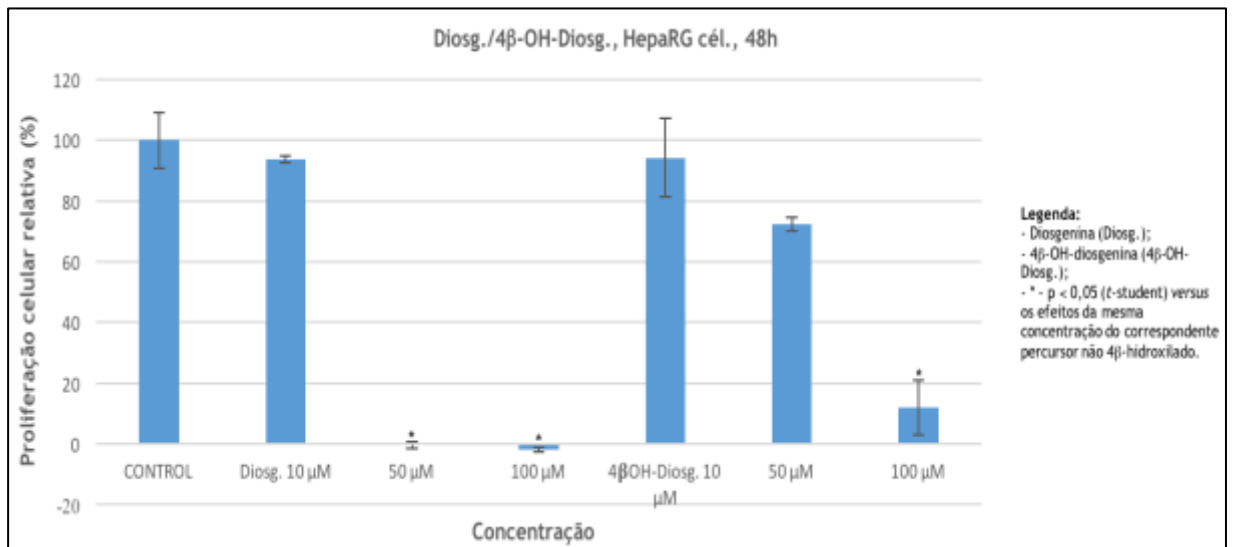


Gráfico 1.3 - Efeito dos compostos em estudo na linha celular HepaRG.

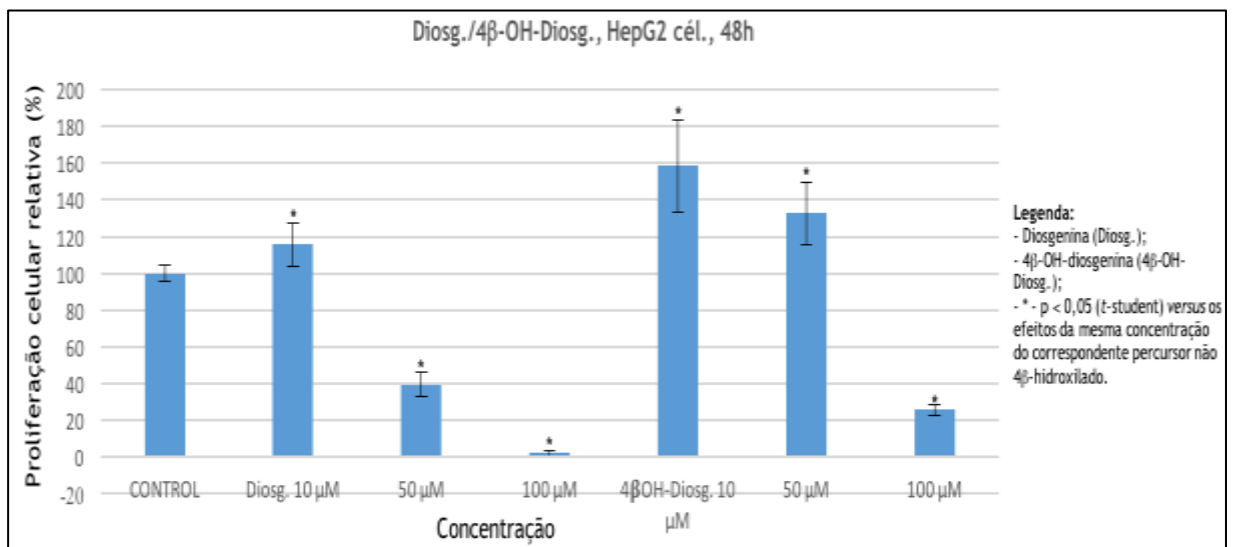


Gráfico 1.4 - Efeito dos compostos em estudo na linha celular HepG2.

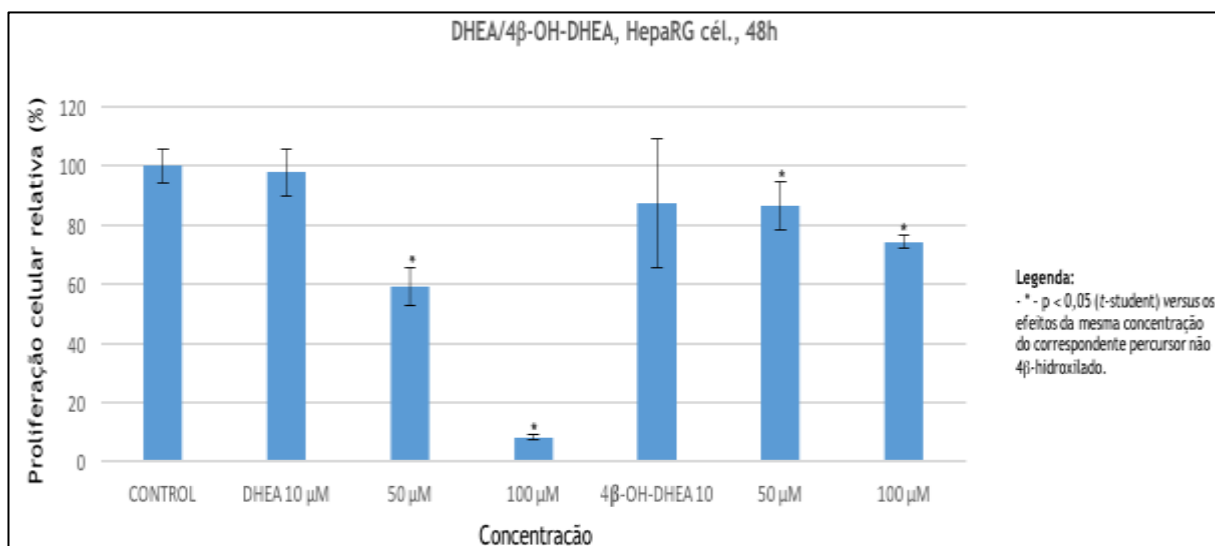


Gráfico 1.5 - Efeito dos compostos em estudo na linha celular HepaRG.

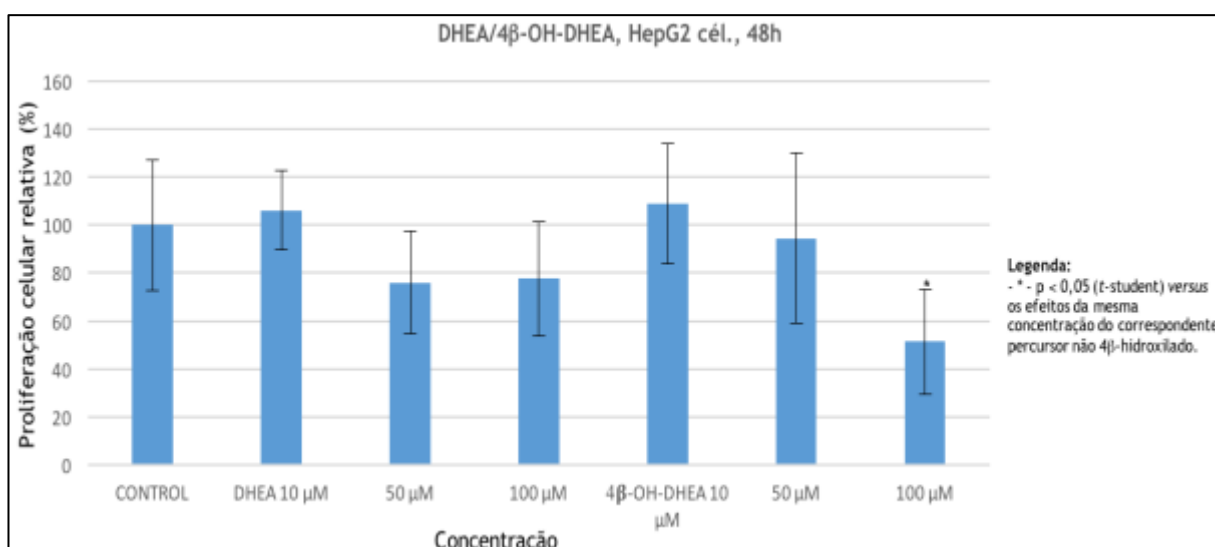


Gráfico 1.6 - Efeito dos compostos em estudo na linha celular HepG2.

A avaliação biológica através do ensaio MTT é um procedimento considerado fiável, e é utilizado à escala mundial. As linhas celulares em estudo são igualmente de referência para estudos *in vitro* (55).

Neste ensaio, os cristais insolúveis de formazano resultam da redução do MTT, pela ação enzimática de enzimas succinato desidrogenases mitocondriais. A formação destes cristais resulta numa mudança de coloração de amarelo para roxo, cor característica dos cristais. A alteração de cor pode ser quantificada através de um espectrofotómetro, a 570 nm, após solubilização do formazano (53,54). Uma vez que se tem considerado que a concentração dos cristais de formazano pode ser diretamente relacionada com a viabilidade celular, quanto maior a intensidade da coloração roxa, maior a quantidade de células vivas e, portanto, menor a citotoxicidade dos compostos.

Através da análise dos gráficos apresentados, de uma maneira geral, verificou-se uma diminuição de percentagem de proliferação celular nas concentrações mais elevadas, verificando-se citotoxicidade por parte dos compostos. No entanto, relativamente aos compostos diosgenina na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , 4 $\beta$ -OH-diosgenina na concentração de 10  $\mu\text{M}$  e 50  $\mu\text{M}$  e DHEA e 4 $\beta$ -OH-DHEA na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , na linha celular HepG2, observa-se proliferação celular superior à do controlo negativo, o que indica estimulação do crescimento celular por parte destes compostos nestas condições. No entanto, para corroborar este facto, é necessário realizar estudos adicionais. É igualmente indiscutível o poder antiproliferativo da diosgenina a 50 e 100  $\mu\text{M}$ , nas duas linhas celulares. De facto, este composto apresenta, de acordo com diversos estudos, potencial antiproliferativo e pró-apoptótico em diversas linhas celulares cancerígenas, em relação ao seu potencial antiproliferativo a apoptótico (17). Relativamente ao colesterol, mesmo na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , nas duas linhas celulares em estudo, tem elevada citotoxicidade, inclusivamente superior à observada com os outros compostos percursos, diosgenina e DHEA a 10  $\mu\text{M}$ .

Da análise dos gráficos fica também claro que a introdução do grupo OH reduz significativamente a ação antiproliferativa em relação à observada para os compostos percursos. Neste contexto, a introdução de um grupo OH na molécula de colesterol pode diminuir a sua interação com as membranas celulares e isso pode explicar parcialmente este resultado.

Apesar de se observar menor citotoxicidade do composto 4 $\beta$ -hidroxicolesterol para as células em relação ao seu precursor colesterol, constata-se, ainda, algum poder antiproliferativo. Esta observação contrasta com o que foi descrito para o mesmo composto, mas em células do SNC. De facto, nestas células, o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol apenas originou uma suave inibição do crescimento celular em concentrações mais elevadas, não demonstrando atividade citotóxica (4,12). Assim, verifica-se que este composto possivelmente apresenta diferentes comportamentos em diferentes linhas celulares, quanto ao seu potencial citotóxico.

No caso da diosgenina, verificou-se também que, nas duas linhas celulares, que a introdução do grupo OH diminui, claramente, a sua atividade citotóxica.

Relativamente ao composto DHEA na concentração de 100  $\mu\text{M}$  é possível contactar-se a notória citotoxicidade do mesmo na linha celular HepaRG. Contudo, o mesmo não se verifica para a linha celular HepG2.

### 1.4.3 Ensaios analíticos

#### 1.4.3.1 Otimização da fase móvel

Com a finalidade de melhorar a separação cromatográfica dos vários compostos em estudo, foi necessário otimizar a composição da fase móvel. Desta forma, e com base na literatura científica, foram avaliadas várias composições usadas em estudos, envolvendo os compostos precursores bem como os seus derivados hidroxilados na posição alílica C4 e outras, nomeadamente na posição alílica C7, principalmente em modo isocrático, mas também com diferentes fluxos (9,17,44).

Numa primeira fase, foi experimentada uma fase móvel cuja composição consistia numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo (solvente A) e 0,1% de ácido fórmico em água (solvente B), em gradiente, onde o solvente A aumentava de 20% para 40% durante um período de 20 minutos e posteriormente mantinha-se a 40% durante o resto da separação. O fluxo utilizado foi de 0,5 mL/min. Usando esta fase móvel, não foi possível a separação e identificação dos compostos (Anexo 1.2; 1.2 A; 1.2 B; 1.2 C; 1.2 D; 1.2 E e 1.2 F).

Por modificação da fase móvel anterior, foi possível a separação do DHEA e do seu derivado 4 $\beta$ -OH-DHEA (Figura 1.9; 1.10 e 1.11). A fase móvel consistiu numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v) em gradiente. Relativamente ao colesterol e ao seu derivado, 4 $\beta$ -OH-colesterol, e à diosgenina e ao seu derivado, 4 $\beta$ -OH-diosgenina, não possível obter uma separação dos mesmos com esta fase móvel (Anexo 1.3; 1.3 A; 1.3 B; 1.3 C e 1.3 D).

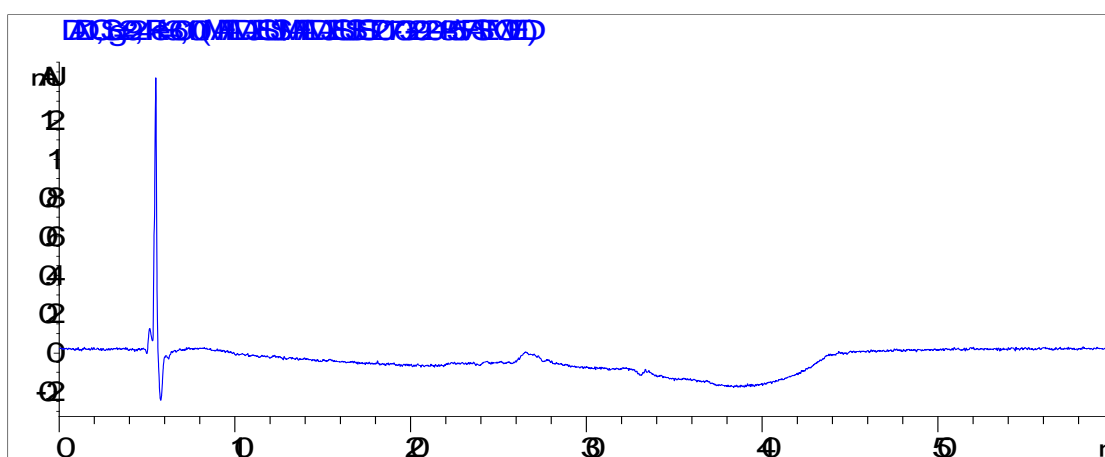


Figura 1.9 - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v) em gradiente, a 292 nm.

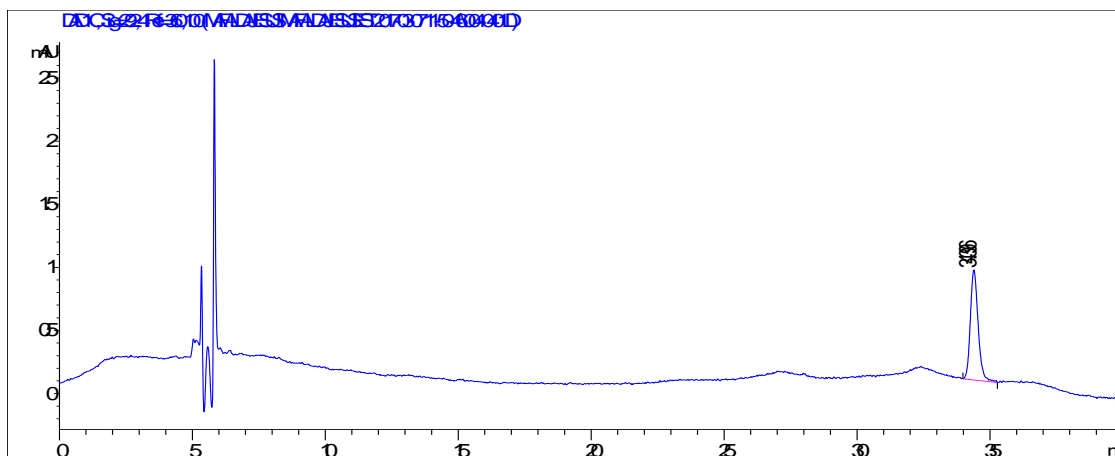


Figura 1.10 - Cromatograma do composto DHEA (34,396 min), na concentração de 35 µg/mL, a 292 nm.

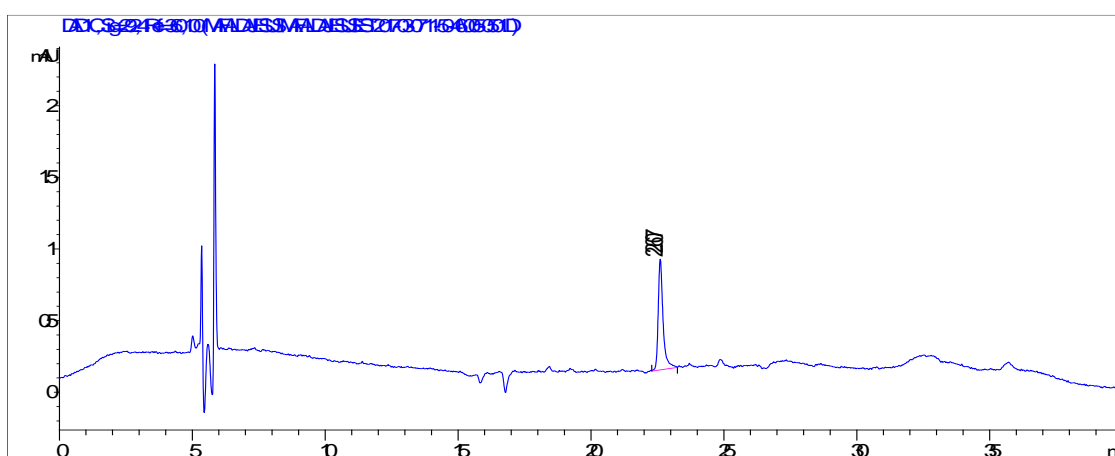


Figura 1.11 - Cromatograma do composto 4β-OH-DHEA (22,607 min), na concentração de 35 µg/mL, a 292 nm.

A fim de obter a separação dos restantes compostos em estudo, foram utilizadas outras fases móveis, entre elas uma mistura de metanol, acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 45:10:45 (v/v). Contudo, não possível obter-se uma separação dos compostos (Anexo 1.4; 1.4 A; 1.4 B; 1.4 C e 1.4 D). Otimizou-se a fase anterior indicada para uma proporção de 35:10:55 (v/v), ao que também não permitiu a separação dos compostos (Anexo 1.5; 1.5 A; 1.5 B; 1.5 C e 1.5 D).

Seguidamente, tentou-se uma fase móvel constituída por uma mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 95:5 (v/v). A mesma não permitiu a separação dos compostos (Anexo 1.6; 1.6 A; 1.6 B; 1.6 C e 1.6 D). No entanto, uma proporção de 90:10 (v/v), em modo isocrático, já possibilitou a separação dos restantes compostos, colesterol, 4β-OH-colesterol, diosgenina e 4β-OH-diosgenina (Figura 1.12; 1.13; 1.14; 1.15 e 1.16).

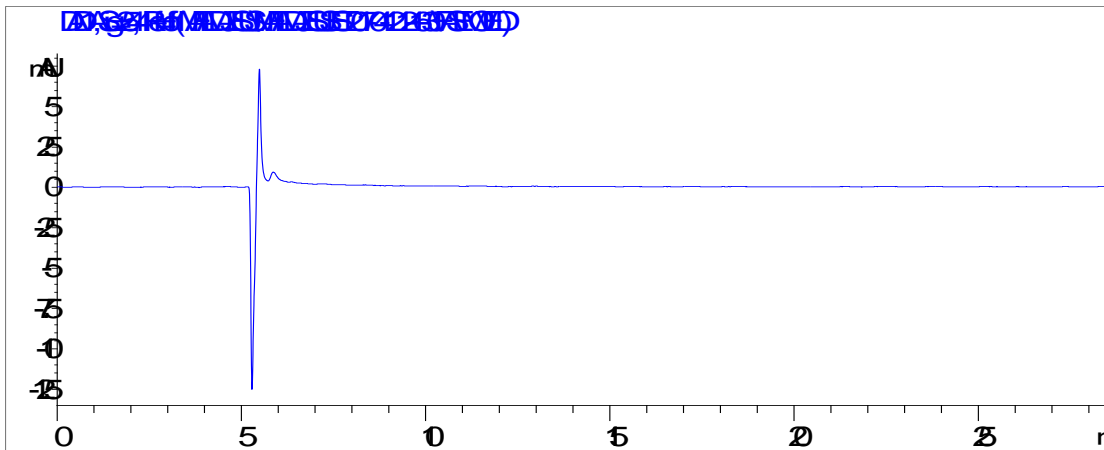


Figura 1.12 - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de numa mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 90:10 (v/v) em modo isocrático, a 215 nm.

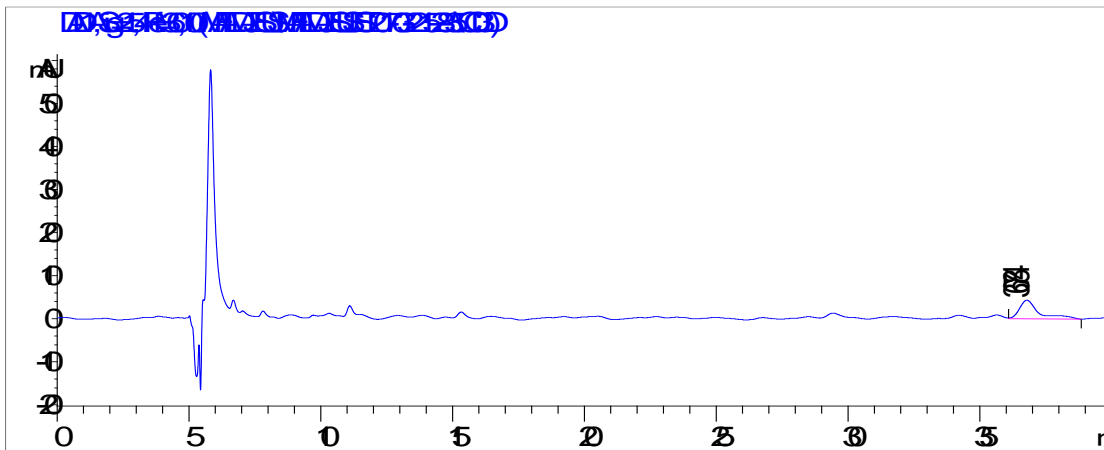


Figura 1.13 - Cromatograma do composto colesterol (36,784 min), na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

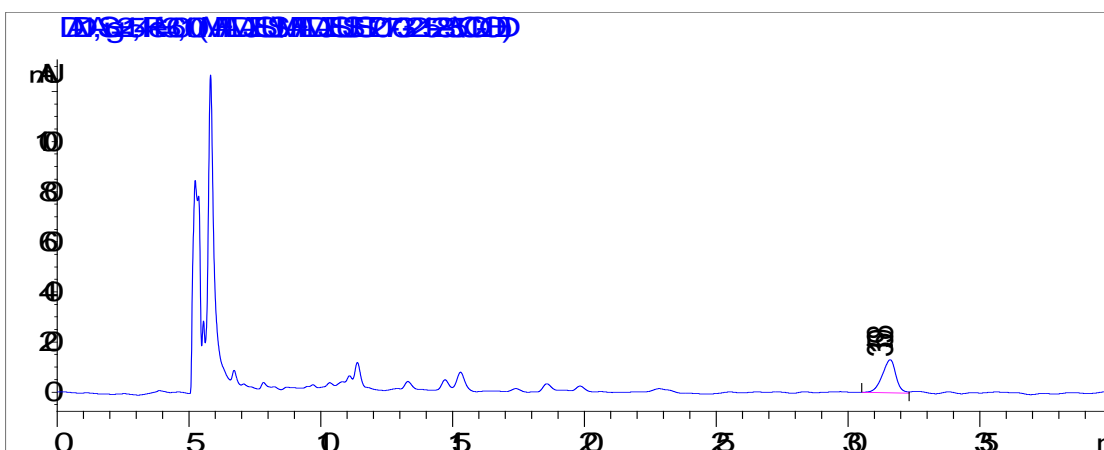


Figura 1.14 - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol (31,598 min), na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

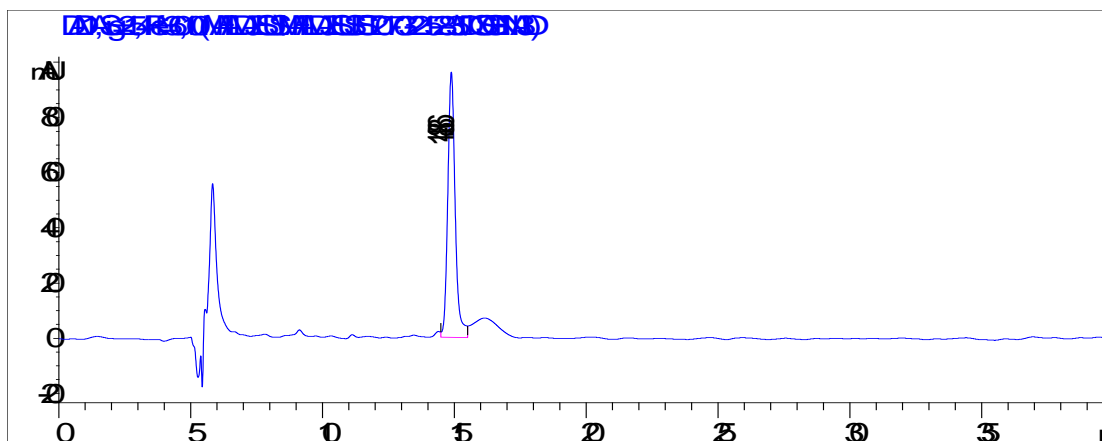


Figura 1.15 - Cromatograma do composto diosgenina (14,686 min), na concentração de 35  $\mu\text{g/mL}$ , a 215 nm.

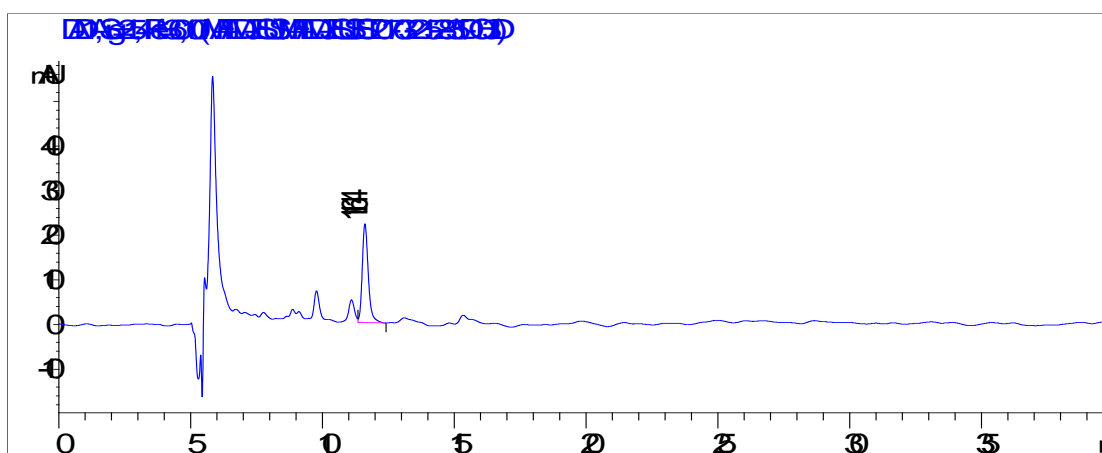


Figura 1.16 - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-diosgenina (11,614 min), na concentração de 35  $\mu\text{g/mL}$ , a 215 nm.

Após várias tentativas, não foi possível a separação dos compostos com apenas uma fase móvel. Por conseguinte, foram desenvolvidos dois métodos cromatográficos: (1) para a separação do DHEA e seu derivado hidroxilado, 4 $\beta$ -OH-DHEA, onde a fase móvel é constituída por uma mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v) em modo gradiente e (2) para o colesterol, diosgenina e seus respectivos derivados hidroxilados, 4 $\beta$ -OH-colesterol e 4 $\beta$ -OH-diosgenina, a separação é conseguida através do uso de uma fase móvel constituída por uma mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 90:10 (v/v) em modo isocrático.

#### 1.4.3.2 Identificação dos compostos

Após otimização da fase móvel, os compostos foram identificados com base no seu tempo de retenção e de acordo com um comprimento de onda característico. Os valores de comprimento de onda utilizados para a deteção dos compostos foram escolhidos com base na análise da literatura científica (17,56-59). Foram selecionados três comprimentos de onda, mais

precisamente 215, 258 e 292 nm. No entanto, apenas houve detecção de compostos a 215 e a 292 nm). A Tabela 1.2 faz referência aos tempos de retenção de cada um dos compostos em estudo e respetivo comprimento de onda a que foram detetados.

**Tabela 1.2** - Compostos em estudo e respetivos tempos de retenção e comprimento de onda a que foram detetados.

Fase Móvel	Composto	Tempo de Retenção (min)	Comprimento de onda (nm)
Metanol: 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 90:10 (v/v)	Colesterol	36,784	215
	4 $\beta$ -OH-colesterol	31,598	
	Diosgenina	14,686	
	4 $\beta$ -OH-diosgenina	11,614	
0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo: 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v)	DHEA	34,396	292
	4 $\beta$ -OH-DHEA	22,607	

### 1.4.3.3 Padrão interno

Na análise de compostos em amostras biológicas é frequente recorrer-se à adição de um composto de concentração conhecida, denominado de padrão interno. O padrão interno é adicionado à amostra por forma a minimizar as perdas de analito durante o processo extrativo. A sua escolha baseia-se na partilha de características físico-químicas o mais semelhante possível aos analitos em estudo. Durante o desenvolvimento do método analítico em questão foram sujeitos a estudo dois padrões internos, os quais foram testados com as duas fases móveis supramencionadas para os devidos compostos.

O primeiro composto testado foi o estigmasterol, um esterol de origem vegetal. Não foi possível a identificação deste composto em nenhuma das duas fases móveis anteriormente referidas, utilizadas na separação dos compostos (Anexo 1.7; 1.7 A; 1.8 e 1.8 A).

Assim sendo, foi testado um outro composto de estrutura semelhante à estrutura esteróide, o xanteno (Figura 1.17). Este composto foi o selecionado para o padrão interno uma vez que foi possível obter uma adequada separação cromatográfica (Figura 1.18 e 1.19).

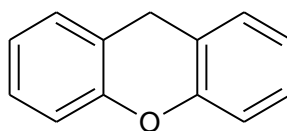


Figura 1.17 - Estrutura química do xanteno.

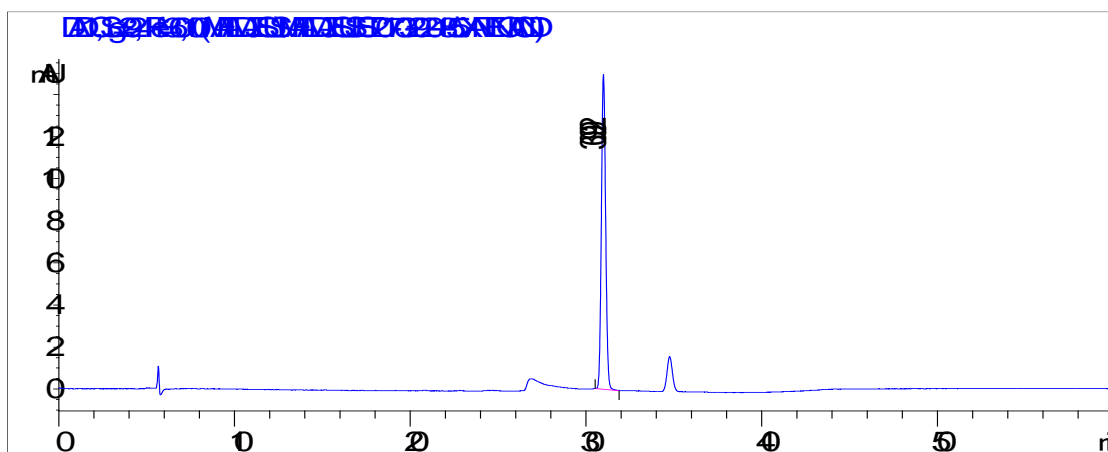


Figura 1.18 - Cromatograma do composto xanteno (30,992 min) na fase móvel utilizada para a separação do composto DHEA e 4 $\beta$ -OH-DHEA, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 292 nm.

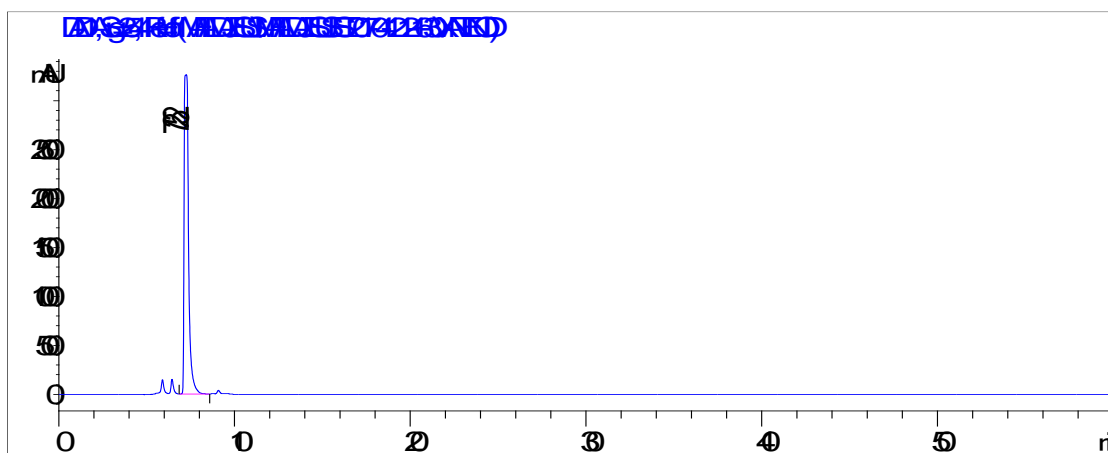


Figura 1.19 - Cromatograma do composto xanteno (7,225 min) na fase móvel utilizada para a separação dos compostos colesterol, diosgenina, 4 $\beta$ -OH-colesterol e 4 $\beta$ -OH-diosgenina na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.

## 1.5 Conclusões

Este trabalho de investigação pretendeu aumentar o leque de conhecimentos relativos a esteroides oxidados na posição alílica C4, uma vez que existe pouca informação documentada neste âmbito.

Neste sentido, a obtenção dos compostos supramencionados foi possível através da estratégia de síntese selecionada, a qual permitiu a obtenção dos compostos puros. No entanto, os rendimentos das três reações realizadas revelaram-se moderados a baixos, em parte devido à formação de produtos secundários, visualizados através da observação por TLC. Atenta-se, também, o facto de estas reações não serem completas, evidência suportada pela literatura científica (31).

No que diz respeito aos efeitos dos substratos e derivados hidroxilados na proliferação celular, efetuou-se o estudo através do ensaio de MTT, em duas linhagens de células cancerígenas do fígado, nomeadamente HepaRG e HepG2 e três concentrações dos compostos foram estudadas. Numa perspetiva geral, pode inferir-se que a maioria dos compostos apresenta poder antiproliferativo, observando-se uma ação citotóxica nas linhas celulares em estudo para as concentrações mais elevadas. Todavia, na linha celular HepG2, nomeadamente para o composto diosgenina concentração celular de 10  $\mu\text{M}$ , 4 $\beta$ -OH-diosgenina na concentração de 10  $\mu\text{M}$  e 50  $\mu\text{M}$  e DHEA e 4 $\beta$ -OH-DHEA na concentração de 10  $\mu\text{M}$ , mais estudos, na mesma linha celular, terão de ser feitos, uma vez que através dos dados contata-se que os compostos estimulam a proliferação celular. Torna-se também evidente a citotoxicidade do composto diosgenina a concentrações mais elevadas e a diminuição da citotoxicidade dos compostos perante a introdução do grupo 4 $\beta$ -hidroxilo.

Relativamente à metodologia analítica, conclui-se que não foi possível a utilização de um único método cromatográfico para a identificação de todos os compostos. Assim, para a separação do composto DHEA e seu derivado hidroxilado, 4 $\beta$ -OH-DHEA, recorreu-se à fase móvel constituída por uma mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v) em modo gradiente. No que diz respeito ao colesterol, diosgenina e seus respetivos derivados 4 $\beta$ -OH-colesterol e 4 $\beta$ -OH-diosgenina, a separação é conseguida através do uso de uma fase móvel constituída por uma mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 90:10 (v/v), em modo isocrático. Pode inferir-se que, pela análise dos tempos de retenção, os derivados 4 $\beta$ -hidroxilados apresentam uma menor afinidade para a fase móvel, quando comparados com os seus substratos. O xanteno pode ser utilizado como padrão interno para os dois métodos cromatográficos.

## 1.6 Perspetivas futuras

Em virtude dos resultados obtidos pelo presente trabalho de investigação e tendo em linha de pensamento os objetivos traçados numa fase inicial, é considerado, pela equipa de trabalho, que o projeto desenvolvido tem potencial para avançar, nomeadamente:

- ✓ Aumentar o rendimento das reações de síntese descritas, por otimização das condições reacionais;
- ✓ Identificação dos produtos secundários resultantes da reação de oxidação alílica do composto DHEA, uma vez que, pensa-se que a mesma poderá levar à formação do derivado 4-oxo-DHEA. Assim, as suas atividades biológicas poderiam ser estudadas.
- ✓ Realizar mais ensaios celulares, principalmente na linha celular HepG2, a fim de confirmar o poder de estimulação de crescimento celular, por parte de alguns compostos, já mencionados;
- ✓ Efetuar ensaios de viabilidade celular noutras linhas celulares, nomeadamente, em células normais e ampliando o leque de concentrações testadas;
- ✓ Validação dos métodos analíticos constantes neste trabalho de investigação, por HPLC-DAD, a fim de se poder determinar quantitativamente, nas linhas celulares utilizadas, os compostos sintetizados bem como os substratos percursores.
- ✓ Estudar a metabolização dos substratos e compostos sintetizados, mais especificamente, se ocorre a formação de 4 $\beta$ -OH-diosgenina e 4 $\beta$ -OH-DHEA, eventualmente pela ação da CYP3A4, tal como acontece no caso do 4 $\beta$ -OH-colesterol.

## 1.7 Referências bibliográficas

1. Sarker SD, Nahar L. Chemistry for Pharmacy Students - General, Organic and Natural Product Chemistry. John Wiley & Sons, Ltd. 2007.
2. Salvador JAR, Silvestre SM, Moreira VM. Catalytic oxidative processes in steroid chemistry: allylic oxidation,  $\beta$ -selective epoxidation, alcohol oxidation and remote functionalization reactions. *Curr Org Chem*. 2006;10:2227-57.
3. Moss GP. Nomenclature of Steroids. International Union Pure and Applied Chemistry and International Union of Biochemistry. *Pure Appl Chem*. 1984;61:1783-1822,1989.
4. Nury T, Samadi M, Zarrouk A, Riedinger JM, Lizard G. Improved synthesis and in vitro evaluation of the cytotoxic profile of oxysterols oxidized at C4 ( $4\alpha$ - and  $4\beta$ -hydroxycholesterol) and C7 (7-ketocholesterol,  $7\alpha$ - and  $7\beta$ -hydroxycholesterol) on cells of the central nervous system. *Eur J Med Chem*. 2013;70:558-67.
5. Bodin K, Bretillon L, Aden Y, Bertilsson L, Broome U, Einarsson C, et al. Antiepileptic drugs increase plasma levels of  $4\beta$ -Hydroxycholesterol in humans: Evidence for involvement of cytochrome P450 3A4. *J Biol Chem*. 2001;276(42):38685-9.
6. Diczfalusy U, Nylén H, Elander P, Bertilsson L.  $4\beta$ -hydroxycholesterol, an endogenous marker of CYP3A4/5 activity in humans. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(2):183-9.
7. Vejux A, Malvitte L, Lizard G. Side effects of oxysterols: Cytotoxicity, oxidation, inflammation, and phospholipidosis. *Brazilian J Med Biol Res*. 2008;41(7):545-56.
8. Vejux A, Lizard G. Cytotoxic effects of oxysterols associated with human diseases: Induction of cell death (apoptosis and/or oncosis), oxidative and inflammatory activities, and phospholipidosis. *Mol Aspects Med*. 2009;30(3):153-70.
9. Goodenough AK, Onorato JM, Ouyang Z, Chang S, Rodrigues AD, Kasichayanula S, et al. Quantification of 4-beta-hydroxycholesterol in human plasma using automated sample preparation and LC-ESI-MS/MS analysis. *Chem Res Toxicol*. 2011;24(9):1575-85.
10. Bodin K, Andersson U, Rystedt E, Ellis E, Norlin M, Pikuleva I, et al. Metabolism of  $4\beta$ -hydroxycholesterol in humans. *J Biol Chem*. 2002;277(35):31534-40.
11. Turley WA, Burrell RC, Bonacorsi SJ, Goodenough AK, Onorato JM. Synthesis of [D4]- and [D7]- $4\beta$ -hydroxycholesterols for use in a novel drug-drug interaction assay. *J Label Compd Radiopharm*. 2011;55(2):61-5.
12. Nury T, Samadi M, Varin A, Lopez T, Zarrouk A, Boumhras M, et al. Biological activities of the LXR $\alpha$  and  $\beta$  agonist,  $4\beta$ -hydroxycholesterol, and of its isomer,  $4\alpha$ -hydroxycholesterol, on oligodendrocytes: Effects on cell growth and viability, oxidative and inflammatory status. *Biochimie*. 2013;95(3):518-30.
13. Singh M, Hamid AA, Maurya AK, Prakash O, Khan F, Kumar A, et al. Synthesis of diosgenin analogues as potential anti-inflammatory agents. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;143:323-33.

14. Quan HJ, Koyanagi J, Komada F, Saito S. Preparations of vitamin D analogs, spirostanols and furostanols from diosgenin and their cytotoxic activities. *Eur J Med Chem.* 2005;40(7):662-73.
15. Zhang Y, Liang J, Fu E, Li B. Effect of Modified Enzymatic Catalysis on the Extraction of Diosgenin from *Dioscorea zingiberensis* C.H. Wright. *Chem Eng Technol.* 2007;30(11):1488-94.
16. Dong J, Lei C, Lu D, Wang Y. Direct biotransformation of dioscin into diosgenin in rhizome of *Dioscorea zingiberensis* by *Penicillium dioscin*. *Indian J Microbiol.* 2014;55(2):200-6.
17. Jesus M, Martins APJ, Gallardo E, Silvestre S. Diosgenin : Recent Highlights on Pharmacology and Analytical Methodology. 2016; Article ID 4156293, 16 pages.
18. Uemura T, Goto T, Kang M-S, Mizoguchi N, Hirai S, Lee J-Y, et al. Diosgenin, the main aglycon of fenugreek, inhibits LXR $\alpha$  activity in HepG2 cells and decreases plasma and hepatic triglycerides in obese diabetic mice. *J Nutr.* 2011;141(1):17-23.
19. Janowski BA, Grogan MJ, Jones SA, Wisely GB, Kliewer SA, Corey EJ, et al. Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXR $\alpha$  and LXR $\beta$ . *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(1):266-71.
20. Kaneko K, Mitsuhashi H, Hirayama K. Microbial Transformation of Steroid, Microbiological Hydroxylation of Diosgenin. 1969;17(10):2031-35.
21. Wu GW, Li XJ, Gao Y, Jia Y, Gao JM. New polyhydroxylated metabolite derived from biotransformation of diosgenin by the white-rot fungus *Coriolus versicolor*. *Chinese Chem Lett.* 2010;21(4):446-8.
22. Raju J, Mehta R. Cancer chemopreventive and therapeutic effects of diosgenin, a food saponin. *Nutr Cancer.* 2009;61(1):27-35.
23. Robnson B, Miller KKM, Prough RA. Biosynthesis of [ $^3\text{H}$ ]7 $\alpha$ -hydroxy-, 7 $\beta$ -hydroxy-, and 7-oxo-dehydroepiandrosterone using pig liver microsomal fractions. *Anal Biochem.* 2004;333(1):128-35.
24. Kihel LE. Oxidative metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) and biologically active oxygenated metabolites of DHEA and epiandrosterone (EpiA) - Recent reports. *Steroids.* 2012;77(1-2):10-26.
25. Morfin R, Stárka L. Neurosteroid 7-hydroxylation products in the brain. *Int Rev Neurobiol.* 2001;46:79-95.
26. Kim S-B, Hill M, Kwak Y-T, Hampl R, DH J, Morfin R. Neurosteroids: Cerebrospinal fluid levels for Alzheimer's disease and vascular dementia diagnostics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(11):5199-206.
27. Salvador JAR, Silvestre SM, Moreira VM. Recent Developments in Oxidative Processes in Steroid Chemistry. *Curr Org Chem.* 2012;16(10):1243-76.
28. Morzycki JW. Recent advances in cholesterol chemistry. *Steroids.* 2014;83:62-79.

29. Ghosh P, Das J, Sarkar A, Ng SW, Tiekink ERT. Oxidation with selenium dioxide: The first report of solvent-selective steroidal aromatization, efficient access to 4 $\beta$ ,7 $\alpha$ -dihydroxy steroids, and syntheses of natural diaromatic ergosterols. *Tetrahedron*. 2012;68(32):6485-91.
30. Ma E, Choi T. An Efficient 4  $\beta$ -Hydroxylation of Steroidal 5-en-3 $\beta$ -ols and 1,4-Conjugation of Steroidal 4-en-3-ones Using SeO<sub>2</sub> Oxidation. *Bull Korean Chem Soc*. 2009;30(1):245-8.
31. Aubry A-F, Dean B, Diczfalusy U, Goodenough A, Iffland A, McLeod J, et al. Recommendations on the Development of a Bioanalytical Assay for 4 $\beta$ -Hydroxycholesterol, an Emerging Endogenous Biomarker of CYP3A Activity. *AAPS J*. 2016;18(5):1056-66.
32. Pataj Z, Liebisch G, Schmitz G, Matysik S. Quantification of oxysterols in human plasma and red blood cells by liquid chromatography high-resolution tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2016;1439:82-8.
33. Patel K, Gadewar M, Tahilyani V, Patel DK. A review on pharmacological and analytical aspects of diosmetin: A concise report. *Chin J Integr Med*. 2013;2:46-52.
34. Taylor WG, Zulyniak HJ, Richards KW, Acharya SN, Bittman S, Elder JL. Variation in diosgenin levels among 10 accessions of Fenugreek seeds produced in Western Canada. *J Agric Food Chem*. 2002;50:5994-7.
35. Taylor WG, Elder JL, Chang PR, Richards KW. Microdetermination of diosgenin from Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds. *J Agric Food Chem*. 2000;48:5206-10.
36. Contreras-Pacheco ML, Santacruz-Ruvalcaba F, García-Fajardo JA, Sánchez JJ, Ruíz MA, Estarrón-Espinosa M, et al. Diosgenin quantification, characterisation and chemical composition in a tuber collection of *Dioscorea* spp. in the state of Jalisco, Mexico. *Int J Food Sci Technol*. 2013;48(10):2111-8.
37. Li P, Mou Y, Lu S, Sun W, Lou J, Yin C, et al. Quantitative determination of diosgenin in *Dioscorea zingiberensis* cell cultures by microplate-spectrophotometry and high-performance liquid chromatography. *African J Pharm Pharmacol*. 2012;6(15):1186-93.
38. Jayaprakasam R, Ravit K, Kuriakose A, Jyothi A. Quantitative Determination of Diosgenin in Polyherbal Formulation and Various Extracts of *Smilax China* Linn Using Standard Marker by Validated Analytical techniques *Univers J Pharm*. 2013;2(4):83-90.
39. Desai S, Tatke P, Gabhe SY. Quantification of diosgenin in extracts and formulations containing *Solanum Nigrum*. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6(2):676-81.
40. Xu L, Liu Y, Wang T, Qi Y, Han X, Xu Y, et al. Development and validation of a sensitive and rapid non-aqueous LC-ESI-MS/MS method for measurement of diosgenin in the plasma of normal and hyperlipidemic rats: A comparative study. *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*. 2009;877(14-15):1530-6.
41. Shibata Y, Arai S, Honma S. Methodological approach to the intracrine study and estimation of DHEA and DHEA-S using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;145:193-99.

42. Akwa Y, Morfin RF, Robel P, Baulieu E-E. Neurosteroid metabolism 7 $\alpha$ -Hydroxylation of dehydroepiandrosterone and pregnenolone by rat brain microsomes. *Biochem J.* 1992;288:959-64.
43. Li A, May MP, Bigelow JC. An LC/MS method for the quantitative determination of 7 $\alpha$ -OH DHEA and 7 $\beta$ -OH DHEA: An application for the study of the metabolism of DHEA in rat brain. *Biomed Chromatogr.* 2010;24(8):833-7.
44. Guillouzo A, Corlu A, Aninat C, Glaise D, Morel F, Guguen-Guillouzo C. The human hepatoma HepaRG cells: A highly differentiated model for studies of liver metabolism and toxicity of xenobiotics. *Chem Biol Interact.* 2007;168(1):66-73.
45. Hart SN, Li Y, Nakamoto K, Subileau E, Steen D, Zhong X. A Comparison of Whole Genome Gene Expression Profiles of HepaRG Cells and HepG2 Cells to Primary Human Hepatocytes and Human Liver Tissues. *Drug Metab Dispos.* 2010;38(6):988-94.
46. Andersson TB. The application of HepRG cells in evaluation of cytochrome P450 induction properties of drug compounds. *Methods Mol Biol.* 2010;640:375-87.
47. Lubberstedt M, Muller-Vieira U, Mayer M, Biemel KM, Knospel F, Knobloch D, et al. HepaRG human hepatic cell line utility as a surrogate for primary human hepatocytes in drug metabolism assessment in vitro. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2011;63(1):59-68.
48. Kanebratt KP, Andersson TB. Evaluation of HepaRG Cells as an in Vitro Model for Human Drug Metabolism Studies. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(7):1444-52.
49. Aninat C, Piton A, Glaise D, Le Charpentier T, Langouet S, Morel F, et al. Expression of Cytochrome P450, Conjugating Enzymes and Nuclear Receptors in Human Hepatoma HepaRG Cells. *Drug Metab Dispos.* 2006;34(1):75-83.
50. Costantini S, Di Bernardo G, Cammarota M, Castello G, Colonna G. Gene expression signature of human HepG2 cell line. *Gene.* 2013;518(2):335-45.
51. Wilkening S, Stahi F, Bader A. Comparison of Primary Human Hepatocytes and Hepatoma Cell Line Hepg2 With Regard To Their Biotransformation Properties. *Drug Metab Dispos.* 2003;31(8):1035-42.
52. Seidl K, Zinkernagel AS. The MTT assay is a rapid and reliable quantitative method to assess *Staphylococcus aureus* induced endothelial cell damage. *J Microbiol Methods.* 2013;92(3):307-9.
53. Fotakis G, Timbrell JA. In vitro cytotoxicity assays: Comparison of LDH, neutral red, MTT and protein assay in hepatoma cell lines following exposure to cadmium chloride. *Toxicol Lett.* 2006;160(2):171-7.
54. Gerets HH, Tilmant K, Gerin B, Chanteux H, Depelchin BO, Dhalluin S, et al. Characterization of primary human hepatocytes, HepG2 cells, and HepaRG cells at the mRNA level and CYP activity in response to inducers and their predictivity for the detection of human hepatotoxins. *Cell Biol Toxicol.* 2012;28(2):69-87.
55. Marwah A, Marwah P, Lardy H. High-performance liquid chromatographic analysis of dehydroepiandrosterone. *J Chromatogr A.* 2001;935(1-2):279-96.

56. Aboul-Enein HY. High performance liquid chromatographic analysis of dehydroepiandrosterone and its pharmaceutical tablet formulation. *Biomed Chromatogr.* 2004;18(1):6-9.
57. Mazalli MR, Sawaya ACHF, Eberlin MN, Bragagnolo N. HPLC Method for Quantification and Characterization of Cholesterol and Its Oxidation Products in Eggs. *Lipids.* 2006;41(6):615-22.
58. Csallany AS, Kindom SE, Addis PB, Lee J-H. HPLC Method for Quantification of Cholesterol and Four of Its Major Oxidation Products in Muscle and Liver Tissues. *Lipids.* 1989;24(7):645-51.

# Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária

## 2.1 Introdução

A Farmácia Comunitária (FC), dada a sua acessibilidade à população, é considerada uma das principais portas de entrada no Sistema de Saúde. Neste contexto, o utente é considerado o seu principal foco, ao qual, na prestação de cuidados de saúde, a farmácia pretende oferecer um serviço de excelência, pautado pela elevada diferenciação técnico-científica (1). Deste modo, o farmacêutico, inserido numa sociedade em constante evolução, desempenha um papel fulcral e dinâmico, enquanto técnico do medicamento e enquanto contribuinte para um funcionamento mais coerente do Sistema de Saúde, quer em Portugal, quer no mundo (2).

O estágio de base ao presente documento foi desenvolvido na farmácia São Cosme no período compreendido entre 23 de janeiro e 7 de abril. Deste modo, ao longo deste período, o contacto diário com a prática farmacêutica permitiu a consolidação e aplicação de todos os conceitos teóricos e práticos adquiridos nas unidades curriculares ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, bem como realçar, num contexto real, a importância do papel do farmacêutico na garantia da qualidade da saúde.

## 2.2 Localização geográfica, contextualização da farmácia e utentes

A farmácia São Cosme, localiza-se numa das principais artérias da Covilhã, tendo na sua grande maioria clientes regulares e já fidelizados, o qual é denotado pela relação de cumplicidade existente com os farmacêuticos e outro pessoal técnico. De um modo mais específico, os utentes que mais procuram a farmácia são idosos, apresentam diversas patologias crónicas (como a hipertensão arterial e diabetes mellitus), são polimedicados e/ou pertencentes à classe dos antigos operários das fábricas de lanifícios. No entanto, existem também utentes esporádicos, em grande parte, devido à localização central da farmácia na Covilhã. Independentemente de frequentarem a farmácia com mais ou menos frequência, os profissionais de saúde garantem um atendimento de excelência, promovendo o uso racional do medicamento bem como a saúde e o bem-estar junto dos utentes.

No sentido de um seguimento farmacoterapêutico mais controlado dos utentes, a farmácia dispõe da possibilidade de abertura de uma ficha de cliente, mediante autorização do diretor técnico (DT). Esta ficha de cliente permite a criação de um histórico da medicação dispensada e deste modo verificar quais os medicamentos habitualmente dispensados ao utente bem como as respetivas dosagens, alertando o farmacêutico para possíveis interações medicamentosas e duplicação ou enganos na dispensa da terapêutica. Note-se que, o histórico do utente, em

adição ao registo da medicação dispensada também permite o registo de outros produtos disponíveis na farmácia dos quais são exemplo produtos de dermocosmética, buco-dentários, entre outros e facilita operações como vendas suspensas.

## **2.3 Espaço físico da farmácia**

### **2.3.1 Espaço exterior**

A farmácia São Cosme, inserida numa fachada com um traçado moderno, apresenta-se facilmente visível e identificável aos utentes. Numa perspetiva exterior, a porta dupla de vidro, única entrada da farmácia, separa duas montras envidraçadas, as quais estão sempre decoradas com anúncios publicitários que enfatizam algum produto, tornando o espaço mais atrativo ao público.

No âmbito das recomendações e requisitos legais contemplados no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto, e nas normas de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) em FC, a farmácia cumpre o predisposto, apresentando um aspeto caraterístico e profissional, fornecendo toda a informação necessária aos utentes. Em adição, o acesso à farmácia é garantido a todos os potenciais utentes, incluindo crianças, idosos e cidadãos portadores de deficiência (1,3).

### **2.3.2 Espaço interior**

A farmácia São Cosme caracteriza-se por possuir, no seu interior, um ambiente calmo e profissional apresentando uma zona de atendimento bastante ampla, na qual os cinco balcões disponibilizados ao atendimento do utente garantem a confidencialidade da comunicação com o farmacêutico bem como um atendimento de elevada distinção.

Assim, e em adição ao mencionado anteriormente torna-se pertinente dividir o espaço em duas áreas: uma, destinada ao acesso do utente e outra, de acesso exclusivo aos recursos humanos da farmácia.

Em adição à zona de atendimento, no que diz respeito à primeira área, esta encontra-se repleta de armários, nos quais figuram produtos de venda livre, agrupados de acordo com a finalidade a que destinam, nomeadamente: fitoterapia, buco-dentários, capilares, puericultura, podologia, dermocosmética, higiene íntima, dispositivos médicos e complexos vitamínicos. Existem também vários expositores, junto aos armários correspondentes, por forma a sustentar todas as alternativas disponíveis de produtos existentes na farmácia. Os utentes dispõem de acesso direto a dois gabinetes de atendimento personalizado, equipados devidamente com materiais destinados à realização de diversos testes bioquímicos e administração de vacinas, garantindo assim, um carácter mais privativo dos atendimentos. Junto aos dois gabinetes situa-se uma casa de banho, de uso exclusivo dos utentes. Esta área dispõe ainda, de uma mesa para as crianças brincarem bem como de uma balança eletrónica incorporada com diversos

dispositivos automáticos que permitem a medição de peso, altura, pressão arterial e percentagem de gordura corporal.

No âmbito da área de acesso exclusivo por parte dos recursos humanos da farmácia, começo por destacar uma zona onde figuram dois armários nos quais se encontram alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) nomeadamente mucolíticos, antitússicos, gotas, descongestionantes nasais e antigripais, medicamentos característicos do período em que foi realizado o estágio. A restrição do acesso direto destes medicamentos ao utente tem como objetivo promover o aconselhamento farmacêutico e o fornecimento de informação bem como atender de forma mais personalizada às necessidades do utente.

Em adição, a existência de uma zona destinada à gestão, receção e armazenamento de encomendas permite o acondicionamento de forma adequada dos medicamentos bem como de outros produtos farmacêuticos, respeitando as suas exigências específicas. Para o armazenamento e organização dos mesmos, a farmácia dispõe de um armário dividido por gavetas deslizantes, dois segmentos de prateleiras de vidro, um conjunto de armários basculantes e um frigorífico.

O armário de gavetas deslizantes compreende medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM, permitindo o armazenamento de várias formas farmacêuticas como comprimidos, granulados, pomadas, colírios, gotas, supositórios, injetáveis e transdérmicos bem como medicamentos de uso veterinário (MUV) e produtos ginecológicos. Nas gavetas, os medicamentos encontram-se organizados por ordem alfabética, da menor para a maior dosagem. No caso dos medicamentos genéricos existe, ainda, uma organização preferencial de laboratórios, pré-definida pela farmácia.

Paralelamente a este armário, a existência de dois segmentos de prateleiras de vidro, com uma extensão ampla, permite o acondicionamento de produtos pendentes na entrega ao utente, produtos de saída rápida como frascos de soro, álcool, óleo de amêndoas e água de rosas, produtos reservados e produtos cujo *stock* precise de ser acertado. Também, nestas prateleiras, menciono a existência de bibliografia suporte à prática farmacêutica das quais destaco o prontuário terapêutico (PT) e alguns catálogos que servem de apoio à venda de determinados produtos dos quais são exemplo as meias de compressão.

Nos armários basculantes, mantendo-se o princípio da ordem alfabética, figuram uma vasta gama de xaropes, loções, ampolas, pós e toda uma parafernália de produtos relativos à intervenção farmacêutica na prevenção e controlo da diabetes, nomeadamente tiras, medidores de glicémia e lancetas. Existem também uma secção destinada ao armazenamento de produtos de uso externo, nomeadamente, pomadas, cremes e géis, cujo tamanho da embalagem não permitiu o seu armazenamento no armário de gavetas deslizantes.

O frigorífico, localizado junto aos armários basculantes, destina-se ao acondicionamento de formas farmacêuticas termolábeis, por forma a manterem a sua eficácia terapêutica, segurança e estabilidade.

Em anexo à zona de gestão, receção e armazenamento de encomendas, figuram quatro espaços: o gabinete reservado à direção técnica da farmácia, destinado à gestão administrativa e financeira da mesma e ao atendimento de delegados de informação médica; o laboratório que, equipado com a bibliografia e material adequado permite a preparação de medicamentos manipulados; uma casa de banho destinada ao uso exclusivo dos recursos humanos da farmácia e uma pequena copa.

Por forma a finalizar a análise da componente física da farmácia, menciono a existência de um armazém, localizado num piso superior em relação à zona de gestão, receção e armazenamento de encomendas. Este espaço destina-se ao armazenamento de medicamentos bem como de outros produtos adquiridos em número superior à maioria dos presentes na farmácia. Pode ainda ser encontrado material informático e outro material de suporte ao atendimento do utente. Note-se que, à semelhança do espaço exterior, também o espaço interior respeita todas as recomendações constantes nas normas de BPF em FC bem como os dispostos contemplados no Decreto-Lei nº307/2007, de 31 de agosto (1,3).

### **2.3.3 Secção de dermocosmética**

A farmácia São Cosme disponibiliza aos utentes uma vasta gama de produtos no que concerne à componente de dermocosmética, pelo que considero de extrema pertinência a inclusão de uma secção referente a este tema. Refiro que, tendo em perspetiva o espaço interior da farmácia, a secção de dermocosmética contempla cerca de metade dos armários destinados ao acesso do utente. Deste modo, tomo a liberdade de enumerar algumas das marcas com os quais a farmácia São Cosme trabalha:

- Lierac®;
- Vichy®;
- Bioderma®;
- Uriage®;
- Eau Thermale Avène®;
- ISDIN®;
- La Roche-Posay®.

Menciono que, dentro de cada laboratório, os produtos estão dispostos nos armários de acordo com as gamas para a finalidade a que se destinam. Faço menção à pele oleosa, pele com

tendência a acneica, pele seca ou atópica, pele rosácea, pele hiperpigmentada e aos cuidados de hidratação para pele normal.

Considero a área de dermocosmética uma temática bastante pertinente ao nível da intervenção farmacêutica uma vez que, muitas das vezes torna-se necessário que o farmacêutico diferencie uma questão estética de um problema que implique referenciação médica. Dentro da questão estética, existem ainda diversas particularidades a que o farmacêutico deve atender, sobretudo o tipo de pele e a finalidade a que o produto se destina, perante as necessidades do utente.

Devo afirmar que, durante o estágio em FC tive oportunidade de contactar inúmeras vezes com produtos pertencentes a esta secção, sobretudo aquando da etiquetagem e armazenamento dos mesmos, o que me permitiu ter uma visão alargada das diversas gamas integrantes das diferentes marcas.

Tendo em linha de conta o período de término do estágio, início da Primavera, e como consequência, a chegada de um clima mais ameno, afirmo que tive oportunidade de rececionar e armazenar toda a gama de protetores solares da marca Eau Thermale Avène®. Tal tarefa, permitiu-me rever, consolidar e adquirir novos conhecimentos no que a filtros de natureza física e química diz respeito, bem como obter uma noção das formulações existentes no mercado, sobretudo as de aplicação infantil. Destaco a importância da intervenção farmacêutica, neste âmbito, já que tendo um papel privilegiado pelo contato direto com o utente, o farmacêutico pode promover a educação do mesmo através da divulgação de medidas de fotoeducação e aconselhamento do protetor solar mais adequado. A farmácia São Cosme dispõe de um guia prático de intervenção farmacêutica intitulado de “O Sol, os Solares e a Farmácia”, guia esse que consultei, por diversas vezes, no sentido de prestar esclarecimentos aos utentes num contexto de atendimento ao balcão.

Note-se que, em adição ao supramencionado e a toda a informação cedida pelos farmacêuticos integrantes da equipa técnica nesta área, destaco a minha participação em sessões informativas relativas a três marcas, assunto esse que irá ser abordado numa fase posterior deste relatório.

#### **2.3.4 Secção de ortopedia e puericultura**

A secção de ortopedia e puericultura, apesar de representar em termos de espaço físico um espaço menor quando comparado à secção de dermocosmética, revela a existência de uma grande variedade de produtos destinados às mais diversas necessidades do utente.

No que diz respeito à componente ortopédica saliento a presença de marcas como a Scholl®, URGO®, ARCOPÉDICO®, FUTURO®, Juzo®, Hansaplast®, entre outras. Destaco, no âmbito da marca FUTURO®, toda uma parafernália de produtos destinados à aplicação em diversas partes do corpo.

Relativamente à secção de puericultura, a farmácia São Cosme dá especial ênfase à ilustre Chicco®, apresentando diversos produtos destinados ao cuidado do bebé como chupetas de silicone ou látex, tetinas, babetes, biberões, papas, leites e toda uma vasta gama de brinquedos, bem como produtos destinados à mãe como sacos de congelação, bombas saca-leite, entre outros.

Considero de extrema relevância as secções mencionadas pelo que, por forma a assegurar um aconselhamento de excelência, foram-me transmitidos um conjunto de conhecimentos pelos farmacêuticos integrantes da equipa técnica da farmácia, acerca desta temática. Note-se que, foi-me permitido aplicar esta informação em virtude do aconselhamento farmacêutico, num contexto real de atendimento ao balcão.

## 2.4 Recursos humanos

A existência de uma equipa multidisciplinar, versátil, proactiva e dinâmica onde figurem os padrões de interajuda é fundamental para garantir um serviço de excelência onde o principal objetivo é garantir a saúde e o bem-estar do utente. Neste contexto, a farmácia São Cosme insere-se no supramencionado, sendo constituída por seis profissionais de excelência, aos quais expresse o meu profundo agradecimento e tomo a liberdade de apresentar:

- Dr. Carlos Tavares - Proprietário e DT da farmácia, tendo assumido a função de orientador de estágio;
- Dra. Dulce Raposo - Farmacêutica Substituta;
- Dra. Marina Nogueira - Farmacêutica;
- Dra. Alexandrina Tavares - Farmacêutica;
- Dra. Ana Rita Santos - Farmacêutica;
- D. Ilda Dias - Técnica Auxiliar de Farmácia;

No seguimento do Artigo 23º, referente ao quadro farmacêutico, do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº171/2012, de 1 de agosto, assume-se que a equipa técnica em questão cumpre todos os requisitos legais mencionados. De facto, a equipa técnica é constituída por um DT e vários farmacêuticos, sendo que os farmacêuticos representam a classe maioritária de trabalhadores (3).

Note-se que, as atividades específicas e responsabilidades de cada elemento da equipa técnica estão definidas, das quais destaco as competências do DT, que é responsável por: assumir os atos farmacêuticos praticados na farmácia; garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos bem como promover o uso racional dos medicamentos; assegurar que os MSRM só são dispensados, na ausência deste documento, em situações de força maior e devidamente justificadas e garantir o fornecimento de

medicamentos e produtos em boa conservação, assegurando as condições de adequada higiene e segurança, tal como definido no Artigo 21º do Decreto-Lei supramencionado e submetido à mesma alteração (1,3). Em adição, toda a equipa frequenta, periodicamente, formações dos mais diversos conteúdos, permitindo uma atualização constante dos conhecimentos que conduzem, certamente, a uma evolução a nível profissional.

## 2.5 Ferramentas de informática e videovigilância

Com o objetivo de atender às necessidades do utente e numa sociedade caracterizada por altos níveis de exigência, tornou-se imperativo o uso de ferramentas informáticas para a gestão e administração da farmácia. Neste contexto, a informatização da maioria das tarefas realizadas na farmácia contribuí para uma maior facilidade, segurança e rapidez na execução das mesmas. Assim, e como suporte à prática diária da atividade farmacêutica, a farmácia São Cosme recorre ao *software* informático, Sifarma 2000, desenvolvido pela *Glintt*, o qual se revela uma ferramenta bastante útil e de elevada pertinência no dia-a-dia de uma farmácia.

Para aceder à utilização deste sistema informático, cada elemento da equipa técnica possui um código próprio, confidencial e intransmissível, sempre solicitado quando se pretende iniciar a sessão de trabalho. O código permite identificar todas as tarefas realizadas pelo utilizador no *software*.

Através do uso deste *software* é possível realizar e rececionar encomendas, controlar e atualizar prazos de validade, gerir *stocks* e fazer a correção dos mesmos, quando necessário, gerir notas de devolução, realizar a etiquetagem dos produtos de venda livre, consultar as vendas de cada elemento dos recursos humanos, imprimir verbetes de identificação dos lotes, entre outras funções.

No que concerne ao atendimento, atividade mais frequentemente realizada na farmácia, o Sifarma 2000 oferece acesso a uma vasta diversidade de informações, nomeadamente: classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Code*), indicações terapêuticas, composição qualitativa e quantitativa do medicamento, posologia, dose, reações adversas, contra-indicações, possíveis interações farmacológicas, grupos homogêneos, entre outras. De salientar que, através da *intranet*, é possível a atualização periódica deste *software*.

Assim, considero importante referir que, o caráter intuitivo deste *software* facilita visivelmente a prática farmacêutica, traduzindo-se numa maior segurança, eficiência e economia da mesma. Destaco também, o facto de o programa ter uma funcionalidade que permite o acompanhamento ativo do utente, relacionando a medicação que toma e que lhe é prescrita com a indicação terapêutica.

No âmbito deste *software*, tive ainda oportunidade de assistir a uma formação acerca do mesmo na farmácia, dada por um técnico da *Glintt*. Esta teve como principal objetivo demonstrar várias funcionalidades e comandos no teclado do computador que permitem facilitar o atendimento bem como o aconselhamento de produtos.

A Farmácia São Cosme dispõe de um sistema de videovigilância que assegura a segurança dos seus utentes, bem como de todos os recursos humanos e medicamentos existentes na farmácia.

## 2.6 Fontes de informação e documentação científica

No decorrer da prática farmacêutica, no sentido de a fundamentar, muitas das vezes, é necessário recorrer a diversas fontes de carácter científico. De facto, e de encontro ao referido nas BPF em FC, a biblioteca da farmácia, sendo física ou virtual, deve estar continuamente atualizada e organizada por forma o farmacêutico ter acesso a determinadas informações, no que diz respeito ao processo de cedência dos medicamentos (1).

Por este motivo, saliento a existência de diversas publicações científicas na farmácia São Cosme, as quais destaco: Farmacopeia Portuguesa (FP), PT, o qual tive oportunidade de consultar, e o Formulário Galénico Português (FGP). Note-se que, a farmácia em questão cumpre os requisitos legais uma vez que segundo o Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto e a Deliberação n.º 414/CD/2007, as farmácias devem dispor obrigatoriamente da FP e do PT (3,4).

Menciono também, a consulta de informações no Resumo das Características do Medicamento (RCM), quando confrontada com situações em contexto real na farmácia. Para a leitura de algumas circulares informativas recorri à consulta da página da *internet* da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED). Assumo que, o acesso e existência desta documentação desempenha, por óbvias razões, um papel pertinente na execução das funções no dia-a-dia de um farmacêutico.

## 2.7 Aprovisionamento e Armazenamento

### 2.7.1 Fornecedores e submissão de encomendas

Para a manutenção diária do *stock* da farmácia São Cosme aprez-me mencionar que, a mesma trabalha, essencialmente, com dois fornecedores/armazenistas: a Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL (principal fornecedor) e a *Alliance Healthcare*. Estes armazenistas efetuam, diariamente, três entregas no caso da Plural, e duas no caso da *Alliance*, em horários específicos. Estas encomendas constituem as entregas mais avultadas da farmácia.

Em adição, a distribuidora *Magium Farma* também revela uma fatia significativa, no que à submissão de encomendas diz respeito, embora não tão frequentemente como no caso da Plural e *Alliance*.

O Sifarma 2000 representa, na aquisição de medicamentos, um papel fundamental e de extrema relevância na realização dos pedidos diários. Neste contexto, assume-se que, com base no *stock* mínimo e máximo de cada produto, *stock* esse estabelecido pela farmácia tendo em conta os movimentos dos produtos, o *software* é capaz de sugerir uma “proposta de encomenda” face a um fornecedor preferencial. Assim, esta “proposta de encomenda” é analisada e aprovada pelo DT ou por outro farmacêutico, sendo de seguida enviada, via *modem*, ao distribuidor.

Ao longo do dia são geradas diversas encomendas instantâneas que representam encomendas de produtos urgentes, ou até mesmo produtos que não façam parte do *stock* da farmácia. Estas encomendas são entregues, na sua generalidade, com os pedidos diários, por forma a facilitar o processo de entrega por parte dos fornecedores. Através do telefone, é também possível fazer encomendas pontuais aos fornecedores, bem como tirar alguma dúvida relativamente a algum produto.

No que diz respeito à obtenção de produtos homeopáticos e à base de plantas, a Farmácia São Cosme assume o contacto com uma Farmácia intitulada “Farmácia Homeopática”, em Coimbra.

A seleção de fornecedores é hoje, numa perspetiva económica e na qualidade dos serviços prestados, de extrema relevância, já que vários critérios têm de ser tidos em linha de conta tais como preços, bonificações, condições de pagamento, possibilidade de devolução de produtos, tempo e frequência de entrega dos produtos.

### **2.7.2 Delegados de informação médica**

A aquisição de produtos, para além das formas supramencionadas, pode ser feita mediante contato direto com os laboratórios de produção. Deste modo, saliento o papel dos delegados de informação médica que funcionam como elo de ligação entre a farmácia e a indústria farmacêutica. Considero pertinente referir que, durante o período de estágio tive oportunidade de assistir, por diversas vezes, à visita destes intervenientes, através dos quais foi possível a realização de diversas encomendas diretas aos laboratórios em questão, sempre que a perspetiva económica e a necessidade de produto o justificavam. Saliento também, o interesse destes profissionais na procura de opiniões junto dos farmacêuticos acerca da aceitação dos produtos por parte da comunidade.

### **2.7.3 Receção de encomendas**

As encomendas, uma vez entregues na farmácia, são sempre acompanhadas de uma guia de remessa ou fatura, na qual são discriminados todos os produtos que constam na encomenda, bem como a sua quantidade, bonificações e preço.

Assumo também o papel revelante do *software* informático, Sifarma 2000, na tarefa em análise, apresentando, de facto, um separador intitulado de “receção de encomendas”. Este separador permite a seleção da respetiva encomenda, mediante uma referência numérica identificativa que figura na fatura ou guia de remessa, após o que se segue a leitura de cada produto, de forma ótica ou manual.

Seguidamente à entrada do produto, refiro a importância da conferência do prazo de validade a fim de se organizar os espaços de arrumação uma vez que, produtos com menor prazo de validade devem ser dispensados em primeiro lugar quando comparados com os produtos de maior prazo.

Em última instância, no que diz respeito ao processo de receção de encomendas, saliento o caso particular dos produtos termolábeis que têm prioridade de entrada na encomenda, já que apresentam condições de armazenamento mais restritas.

Uma vez concluído o registo de todos os produtos pertencentes à encomenda, aqueles que permaneçam em falta, são transferidos para outro armazenista, por forma a satisfazer o pedido bem como as necessidades da farmácia.

Para que o atendimento ao utente seja realizado de forma fluída e harmoniosa, considero importante mencionar tarefas como o armazenamento dos produtos diariamente adquiridos pela farmácia. Assim, e como mencionado anteriormente, cada produto tem um espaço de arrumação próprio, consoante a sua natureza e condições de armazenamento pelo que se torna imperativo, para o bom sucesso do atendimento, dominar a localização de cada item na farmácia. Neste contexto, as duas primeiras semanas do meu estágio foram dedicadas, essencialmente, à receção de encomendas e posterior armazenamento das mesmas, por forma a familiarizar-me com a organização interna dos produtos e *stocks*, nomes comerciais de medicamentos bem como sensibilizar-me da importância fulcral deste ponto no atendimento ao balcão.

### **2.7.3.1 Caso particular de receção de benzodiazepinas e psicotrópicos**

O INFARMED exige o registo de todas as benzodiazepinas, estupefacientes e psicotrópicos adquiridos pela farmácia. Salienta-se que, sempre que produtos deste carácter estejam contemplados numa encomenda, a farmácia adota procedimentos normalizados por forma a exercer o controlo legal destas substâncias (1).

Neste âmbito, mensalmente é enviado pelo fornecedor/armazenista um documento de requisição (original e duplicado), no qual figuram todos os medicamentos pertencentes a estas classes, adquiridos pela farmácia. Note-se que, a cada produto descrito é associado o código da encomenda na qual o mesmo foi contemplado e rececionado, a fim de facilitar a

identificação das compras da farmácia. Ambos os documentos de requisição devem ser assinados e carimbados pelo DT sendo que, o original é arquivado durante três anos na farmácia num dossier destinado especificamente ao efeito e referente ao fornecedor em questão. O duplicado é reenviado ao fornecedor.

#### **2.7.4 Controlo de prazos de validade e gestão de devoluções**

A monitorização estreita dos prazos de validade é considerada uma das tarefas fulcrais no que à manutenção da segurança e eficácia dos medicamentos e outros produtos diz respeito. Note-se que, o rececionamento das encomendas permite um controlo contínuo bem como uma atualização constante dos prazos de validade. Em adição, bimestralmente são impressas listagens de produtos cujo prazo de validade termina nos dois meses seguintes, com exceção dos produtos referentes ao protocolo da diabetes e MUV. Nestes produtos, o controlo é ainda mais rigoroso sendo que, nas listagens vêm designados os itens cujo prazo de validade expira nos seis meses seguintes.

Assim, para os produtos que expirem em dois meses ou menos, ou no caso dos produtos relativos ao protocolo da diabetes e MUV, que expirem em seis meses ou menos, é criada uma nota de devolução para os respetivos fornecedores ou laboratórios, através do uso das faculdades do programa Sifarma. Nesta nota, impressa em triplicado (duas cópias para o fornecedor, original e duplicado, uma cópia para a farmácia, triplicado), deve constar sempre o motivo da devolução do produto. Uma vez enviada, a nota de devolução pode ser aceite ou indeferida pelo fornecedor. Neste contexto, se o fornecedor aceitar a devolução, o produto poderá ser trocado ou ser emitida uma nota de crédito; se o fornecedor recusar a devolução, o produto sairá do *stock* da farmácia, processo intitulado de quebra de *stock*.

Note-se que, existe, eventualmente, a possibilidade de estes produtos para devolução serem dispensados ao utente desde que, a duração da terapêutica não ultrapasse o prazo de validade do produto.

Refiro que, de forma pontual, executei a tarefa descrita nesta secção, o que me permitiu compreender a importância da mesma no que diz respeito à dispensa de medicamentos e outros produtos em perfeitas condições de estabilidade e segurança.

#### **2.7.5 Controlo de temperatura e humidade**

Em virtude de garantir o bom estado de conservação dos medicamentos, as farmácias dispõem de um sistema de medição e registo da temperatura (3). Neste contexto, a farmácia São Cosme dispõe de três termohigrómetros (Anexo 2.1), localizados estrategicamente em três locais de armazenamento de medicamentos, os quais tomo a liberdade de mencionar: zona de gestão, receção e armazenamento de encomendas, frigorífico e armazém. Note-se que, o equipamento efetua medições que permitem efetuar um traçado de um gráfico, aquando da avaliação dos

dados num *software* informático, denominado de HW3. A avaliação é feita trimestralmente e os resultados obtidos na forma de gráfico devem ser arquivados num dossier destinado ao efeito.

No que concerne ao frigorífico e de acordo com os requisitos legais, a temperatura deve oscilar entre os 2° e 8° graus (5). No entanto, por vezes, pode surgir algum pico que difere dos parâmetros normais, devendo ser devidamente justificado e geralmente atribuído à receção e armazenamento de vacinas e outros produtos termolábeis. Quanto à zona de gestão, receção e armazenamento de encomendas e armazém, a temperatura deve estar compreendida entre os 15 e os 25°C, devendo a percentagem de humidade ser inferior a 55%, podendo, eventualmente, ser aceite um valor de 75% (5) (Anexo 2.2).

Menciono que, tive oportunidade de efetuar o controlo da temperatura e humidade referente a janeiro, fevereiro e março constatando que, a farmácia São Cosme cumpre, criteriosamente, todos os requisitos mencionados.

Considero de extrema importância a execução desta tarefa já que a segurança e conservação dos medicamentos é essencial para a manutenção da sua eficácia terapêutica e consequentemente, da saúde e bem-estar do utente.

## **2.8 Dispensa de medicamentos**

O farmacêutico comunitário, no âmbito das suas responsabilidades, desempenha um papel ativo na promoção do uso racional dos medicamentos bem como na informação dos utentes quanto ao uso correto e adequado dos mesmos (6). Neste âmbito, salienta-se a cedência de medicamentos, ato profissional em que o farmacêutico cede medicamentos aos doentes/utentes, mediante prescrição médica, regime de automedicação ou indicação farmacêutica, após avaliação da medicação (1).

Ao longo do período em que contatei diretamente com o utente, na dispensa de medicamentos e cedência de informação, considero de extrema relevância mencionar o papel crítico do farmacêutico na análise da medicação de cada utente, a fim de identificar, resolver e prevenir problemas relacionados com medicamentos, desempenhando, assim, um papel cada vez mais interventivo na promoção da saúde e bem-estar dos utentes.

### **2.8.1 Receituário**

O receituário inerente ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) contempla, atualmente, três modelos de prescrição médica, com quais o farmacêutico é confrontado a interpretar no seu dia-a-dia (7). Assim sendo, destaco:

- Receitas manuais - cuja frequência se revelou consideravelmente menor, em relação aos outros modelos de prescrição. Nestas receitas, o processamento é sempre efetuado pela via manual pelo que é exigido ao farmacêutico um maior grau de atenção na interpretação das mesmas, nomeadamente no que diz respeito a: se a prescrição é prescrita de acordo com o modelo que figura na legislação; se a prescrição se encontra dentro do prazo de validade; existência da vinheta e assinatura do prescriptor e se aplicável, do local de prescrição e interpretação da medicação prescrita bem como do plano de comparticipação. Uma vez que os medicamentos são introduzidos pela via manual, saliento que, estas receitas não permitem a validação da medicação através do *software* informático, pelo que o processo de interpretação bem como dispensa da medicação exige um comprometimento total do farmacêutico.

- Receitas eletrónicas materializadas - cujo processamento pode ser efetuado pela via manual ou pela via informática. A introdução dos medicamentos pela via manual é aplicada, maioritariamente, quando existe falência do sistema informático de prescrição e deste modo, não existe a possibilidade de leitura ótica dos códigos associados à receita. De mencionar que, por esta via, as receitas são processadas do mesmo modo que as anteriores (receitas manuais).

A leitura pela via informática, cuja incidência se revelou bastante frequente, requer a leitura ótica dos códigos impressos na receita. Destaco a facilidade de leitura deste tipo de receitas uma vez que toda a medicação prescrita pode ser inserida de forma informática. Note-se que, se a receita estiver fora do prazo de validade, a comparticipação do medicamento não é feita.

- Receitas eletrónicas desmaterializadas - receitas da qual os utentes se fazem acompanhar, quer seja em formato de papel (que corresponde à guia de tratamento) ou em formato telefónico (mensagem), revelando-se o modelo de prescrição mais frequente na farmácia.

Refiro que, durante o período de estágio, tive oportunidade de contactar com estes três tipos de modelos de prescrição médica o que me permitiu ter uma visão integral do receituário atual, tornando-me assim, capaz de interpretar qualquer um dos modelos supramencionados. Destaco que, para adquirir tal competência e antes do atendimento ao público, acompanhei por diversos dias o trabalho dos farmacêuticos integrantes do quadro de recursos humanos da farmácia São Cosme, que me transmitiram o conhecimento necessário a aplicar nos diversos cenários de prescrição médica.

Manifesto também, os benefícios do sistema informático, nomeadamente, nas receitas eletrónicas desmaterializadas ou materializadas, processadas pela via informática, que por permitirem confirmar se o produto que está a ser dispensado corresponde ao que é prescrito na receita, através da leitura do código de barras, potenciam a redução de ocorrência de eventuais erros associados à dispensa e cedência de medicamentos.

## 2.8.2 Planos de participação

A aplicação de um plano de participação, inerente a uma prescrição médica, permite que uma percentagem do preço dos medicamentos seja suportada por um organismo específico. Deste modo, fica ao encargo do utente a diferença entre o preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos e a participação feita através da aplicação de um plano. No final de cada mês, a farmácia é reembolsada no valor respeitante à participação.

Assim, torna-se importante adquirir um conhecimento detalhado acerca dos planos de participação mais comumente prescritos nas receitas médicas, sobretudo aquando da inserção dos mesmos em receitas processadas pela via manual. Note-se que, existem vários organismos que apresentam diferentes percentagens de participação que podem variar conforme o medicamento em questão.

Assim sendo, a grande maioria dos utentes é beneficiária do SNS; no entanto, existem outros organismos frequentes que fazem complementaridade com o SNS.

Pela análise de diversos documentos de prescrição bem como, numa fase posterior de atendimento ao balcão, assumo os seguintes planos nos diferentes modelos de receituário:

- Nas receitas processadas pela via manual, os planos mais frequentes são:
  - Plano 01: regime geral de participação pelo SNS;
  - Plano 48: regime especial de participação do SNS, associado a utentes reformados/pensionistas;
  - Plano 45: regime geral de participação do SNS, para medicamentos sujeitos a Portaria e/ou Despacho associado;
  - Plano 49: regime especial de participação do SNS, para medicamentos sujeitos a Portaria e/ou Despacho associado;
  
- Em receitas eletrónicas materializadas, processadas pela via informática, os planos existentes são:
  - Plano 99: quando não existem erros de validação;
  - Plano 98: quando existem erros de validação.
  
- Em receitas eletrónicas desmaterializadas, os planos existentes são:
  - Plano 97: quando não existem erros de validação;
  - Plano 96: quando existem erros de validação.

Existem ainda, para além dos planos supramencionados, planos especiais para trabalhadores migrantes, medicamentos manipulados, entre outros.

Destaco que, na comparticipação de medicamentos, os utentes podem beneficiar de regimes de complementaridade associados ao organismo principal. Neste contexto, e tendo presente o antigo perfil industrial da Covilhã, um dos regimes de complementaridade mais assíduo na Farmácia São Cosme é o regime pertencente aos utentes do SNS, pensionistas do Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios.

Em adição, menciono a existência de outros regimes de complementaridade, ainda que não tão frequentes quando comparado com o referente à Indústria de Lanifícios, como o caso dos Serviços de Assistência Médico Social (SAMS), Multicare (regime inerente a empresas seguradoras), entre outros. Refiro que, nestes casos de complementaridade, o farmacêutico deve assegurar a fotocópia da receita e do cartão identificativo do utente que comprova que o mesmo usufrui do regime de complementaridade, à exceção dos casos em que o utente apresenta uma receita desmaterializada. No verso da receita fotocopiada deve imprimir-se o respetivo registo da medicação cedida, com subsequente assinatura por parte do utente, sendo que a receita original é enviada ao organismo principal e a fotocópia enviada para o organismo de complementaridade.

No que diz respeito a um regime de complementaridade em receitas desmaterializadas, o programa Sifarma encontra-se formatado para emitir um documento comprovativo (em formato talão) do plano de comparticipação associado. Este documento deve ser igualmente assinado pelo utente e enviado ao organismo de complementaridade implicado no processo.

Devo mencionar que, devido à grande diversidade de planos de comparticipação existentes e à forma de apresentação dos mesmos mediante os diferentes modelos de prescrição médica, este foi dos pontos que mais dúvida me suscitou num contexto real de atendimento ao balcão. No entanto, com o processamento contínuo dos diversos modelos de receituário em adição ao apoio, sempre que necessário, de toda a equipa técnica da farmácia São Cosme, tais dúvidas foram rapidamente solucionadas.

### **2.8.3 Dispensa de psicotrópicos/estupefacientes**

A dispensa de medicamentos pertencentes à classe dos psicotrópicos e estupefacientes enquadra-se numa série de particularidades legais, particularidades essas que devem ser meticulosamente respeitadas pelos farmacêuticos, dada a natureza destas substâncias. Deste modo, torna-se de extrema importância a verificação da autenticidade da receita e de todos os parâmetros descritos anteriormente para os modelos de prescrição (7).

Note-se que, ao contrário dos restantes medicamentos, durante o processamento do atendimento no *software* Sifarma, formatado já para tal, é exigido o preenchimento de dados obrigatórios referentes ao utente, como o número do Bilhete de Identidade ou Cartão de

Cidadão, data de emissão e de validade, para além do nome, morada, idade e sexo. Se se verificar que o adquirente não é o utente ao qual se destina a medicação, é também necessário o preenchimento dos dados de identificação do adquirente.

Após o término do atendimento, é emitido um documento (em formato talão) que correspondente ao psicotrópico ou estupefaciente dispensado, que deve ser anexado à cópia da prescrição, caso esta se trate de uma receita manual ou eletrónica desmaterializada. Assim, o original da receita é enviado ao organismo de partilha e a cópia das receitas é enviada para o INFARMED, até ao dia oito do mês seguinte, aplicando-se este requisito obrigatório às substâncias presentes na Tabela I, II-B e II-C, constantes no Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro, referente ao regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos (8,9). Contudo, o envio das cópias das receitas não se verifica para as substâncias referidas na Tabela III e IV do Decreto-Lei supramencionado, as quais incluem as benzodiazepinas.

Menciono que, para além de um registo de entradas aquando da receção de encomendas que contenham esta classe de medicamentos, psicotrópicos e estupefacientes, tal como supramencionado, é necessário também efetuar um registo de saída das mesmas. O registo de saídas é enviado, mensalmente, ao INFARMED, pela via informática, sendo que se torna necessário a impressão do mesmo para manter em arquivo na farmácia, durante um período de três anos (9). Afirmando que, o envio deste registo de saídas apenas se aplica às substâncias presentes na Tabela I, II-B e II-C, constantes no Decreto-Lei nº15/93, de 22 de janeiro (8,9).

Anualmente, deve ser também enviado ao INFARMED, pela via informática, um mapa de balanço que pode ser gerado através do programa Sifarma (9). De referir que, este mapa de balanço se aplica às substâncias presentes na Tabela I, II-B, II-C, III e IV (incluem as benzodiazepinas), constantes no Decreto-Lei supramencionado, pelo que se torna, também, imperativo o seu arquivo na farmácia, durante três anos, num dossier destinado ao efeito.

#### **2.8.4 Remuneração específica às farmácias**

No âmbito de uma utilização racional e mais custo-efetiva dos medicamentos, segundo a Portaria n.º 262/2016, de 7 de outubro, pode ser atribuída às farmácias uma remuneração específica pela dispensa de determinados medicamentos comparticipados (10). Neste contexto, foi-me transmitido pelos farmacêuticos integrantes dos recursos humanos da farmácia São Cosme que, esta remuneração específica é atribuída na dispensa de medicamentos inseridos em grupos homogéneos com preço igual ou inferior ao quarto preço mais baixo do mercado (P4). Note-se que, há casos de determinados medicamentos cujo PVP já é igual ao P4, podendo mesmo até ser inferior.

Deste modo, destaco que para efeito do supramencionado, a farmácia é remunerada em 35 cêntimos por cada embalagem de medicamentos dispensados com preço igual ou inferior ao quarto preço mais baixo do grupo homogêneo (10).

Devo afirmar que, num contexto real de atendimento ao balcão, analisei, por diversas vezes, estas particularidades inerentes ao P4, recorrendo ao *software* Sifarma 2000.

## **2.8.5 Caso particular de preparação e dispensa de medicação**

### **2.8.5.1 Estabelecimento Prisional Regional da Covilhã (E.P.R.C.)**

A dispensa de medicamentos ao E.P.R.C. assume-se como uma realidade da farmácia São Cosme e outras farmácias, sempre que os medicamentos necessários não constem no formulário do hospital São João de Deus ou existam ruturas de stock desde que estejam disponíveis em FC.

Assim, para a farmácia é enviada uma autorização para a aquisição de medicamentos não constantes no formulário hospitalar ou que representem faltas momentâneas, pelo que, posteriormente, a farmácia procede ao fornecimento da medicação. Para a dispensa da medicação em questão aprez-me mencionar que, a farmácia tem em consideração a conjuntura económica do país, uma vez que procede à cedência de medicação economicamente mais viável em correlação com a manutenção de padrões de segurança e efetividade farmacológica.

Note-se que, após a cedência dos medicamentos, a farmácia efetua um orçamento referente aos valores dos medicamentos fornecidos pelo que, mediante este orçamento, é emitida uma nota de encomenda pelo E.P.R.C. na qual aprovam a faturação dos valores referentes aos medicamentos cedidos, mediante envio das receitas médicas.

Menciono que, acompanhei por diversas vezes as fases inerentes ao procedimento de dispensa de medicação ao E.P.R.C., procedimento esse que é realizado há mais de quarenta anos pelas farmácias participantes e integrantes do conselho.

## **2.9 Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento**

### **2.9.1 Atendimento ao público**

A interação farmacêutico-utente-medicamento traduz-se no atendimento ao balcão, sendo esta tarefa a mais frequente no âmbito da FC. Assim, menciono que a mesma foi por mim desempenhada um mês após o início do estágio em questão, não descuidando todas as outras tarefas essenciais para um funcionamento de excelência da farmácia.

Num contexto de FC, o utente/doente deve ser considerado o principal foco de atividade do farmacêutico. Segundo o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, a sua primeira e principal responsabilidade “é para com a saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral,

devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança” (11).

Deste modo, a linguagem e postura que se adota perante o utente, deve ser concordante com as suas características e necessidades individuais. Assim, a abordagem ao utente não deve assumir um caráter padronizado, mas sim um caráter personalizado, privilegiando sempre uma linguagem comum ao invés de uma linguagem demasiado técnica, em adição a um discurso claro, preciso e empático como forma de garantir que o utente compreendeu a informação transmitida pelo farmacêutico.

Torna-se também essencial a complementaridade da informação oral com informação escrita, para que no momento da administração não surjam dúvidas por parte do utente relativamente à posologia. Menciono que, a informação escrita foi-me muita vez solicitada pelos utentes, sobretudo nos polimedicados, sempre que lhes era instituída na terapêutica uma nova medicação ou sempre que a embalagem do medicamento mudava de aspeto.

Note-se que, a utilização de um *software* informático, como o Sifarma 2000, oferece inúmeros benefícios e ferramentas que promovem um atendimento de excelência dentro do qual destaco o acesso a informação científica dos medicamentos, informação essa que pode ser transposta para uma linguagem mais comum no sentido de fornecer esclarecimentos ao utente.

O farmacêutico é, hoje, designado como um profissional de saúde capaz de promover o uso racional dos medicamentos junto dos utentes. Em adição aos esclarecimentos relativos à posologia dos medicamentos, torna-se fulcral o farmacêutico avaliar se a dispensa da medicação age em conformidade com as necessidades do utente. Assim, o farmacêutico deve investigar a ocorrência de possíveis interações medicamentosas bem como advertir o utente quanto às possíveis reações adversas associadas à medicação. Invoco, novamente, o exemplo de utentes polimedicados, os quais considero que merecem uma atenção redobrada por parte do farmacêutico, sendo, algumas vezes, alvo destas possíveis interações medicamentosas pela toma de diversas medicações para diferentes condições fisiopatológicas. Devo afirmar que, para um seguimento farmacoterapêutico mais rigoroso consultei diversas vezes o historial de medicação dos utentes.

Considero que, o atendimento ao balcão foi, indubitavelmente, a tarefa mais apreciada ao longo do período de estágio, em virtude de determinadas características pessoais das quais destaco a capacidade comunicativa, característica essencial no contato com os utentes. Menciono também que, neste contexto toda a informação científica, adquirida no decorrer das unidades curriculares do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, acerca dos medicamentos, pode ser posta em prática de forma permanente, comprovando o papel

essencial do farmacêutico na promoção da saúde e bem-estar dos utentes, como da comunidade em geral.

### **2.9.2 VALORMED**

A consciencialização do medicamento enquanto resíduo traduziu-se na criação da VALORMED, uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade de gerir resíduos de embalagens vazias bem como medicamentos fora de uso, dentro dos quais se incluem medicamentos de uso humano ou de uso veterinário (12). Aprecia-me mencionar que, a farmácia São Cosme assume-se como uma das farmácias integrantes do programa em epígrafe, onde os farmacêuticos assumem a responsabilidade de sensibilização e esclarecimento dos utentes no ato de dispensa dos produtos, no que concerne às boas práticas e sustentabilidade ambiental. A farmácia é, assim, a face mais visível da VALORMED (12).

Assim sendo, na farmácia São Cosme encontra-se sempre disponível um contentor apropriado para a recolha dos itens. De forma mais específica, neste contentor podem ser colocados folhetos informativos, cartonagens vazias, frascos, blisters, ampolas, bisnagas (quer contenham ou não restos de medicamentos) e todos os acessórios utilizados para facilitar a administração de medicamentos como colheres, seringas doseadoras, copos, conta-gotas, entre outros (12). De mencionar que, sempre que o utente tenha alguma dúvida acerca do descarte ou não do produto para o contentor da VALORMED, os farmacêuticos da farmácia São Cosme prestam o esclarecimento necessário para que tal dúvida seja solucionada, contribuindo, assim, para a minimização do impacto ambiental.

Uma vez cheio, o contentor de recolha é fechado e selado, registando-se numa folha que acompanha o mesmo, o peso, o código da farmácia e a assinatura do responsável do fecho do contentor. De seguida, a recolha dos contentores da farmácia é assegurada pelos distribuidores grossistas, aproveitando de forma integrada e otimizada o circuito de distribuição de medicamentos. Destaco que, na farmácia São Cosme a recolha dos contentores é garantida pela Plural - Cooperativa Farmacêutica, CRL e *Alliance Healthcare*.

Devo destacar com grande satisfação a participação ativa dos utentes da farmácia São Cosme neste programa os quais, neste contexto, demonstram preocupação com a sustentabilidade do ambiente e consciência de que os medicamentos devem ser encaminhados para as autoridades competentes e não permanecerem inutilizados na casa do utente. Menciono também, a minha participação nesta tarefa, nomeadamente no fecho e pesagem dos contentores e no esclarecimento de dúvidas por parte dos utentes.

## 2.10 Automedicação e indicação farmacêutica

A automedicação é considerada uma prática integrante do sistema de saúde. Contudo, a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, deve ser limitada a situações clínicas bem definidas (13). Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel de extrema relevância no sentido de promover o uso racional do medicamento junto do utente, contribuindo assim, num caso de utilização do medicamento, para que a automedicação se realize sob uma indicação adequada (1).

Uma vez interpelado pelo utente, o farmacêutico, que possui o conhecimento técnico-científico para tal, deve proceder à avaliação das suas necessidades, estabelecendo um diálogo adequado por forma a identificar qual o problema de saúde do utente, quais os sintomas, há quanto tempo persistem e se já foram tomados medicamentos. Deste modo, no caso de uma patologia menor, o farmacêutico pode seleccionar um MNSRM e/ou sugerir ao utente um tratamento não farmacológico por forma a orientá-lo no sentido de garantir uma tomada de decisão correta que se traduza na melhor forma de promover a sua saúde (1). Note-se que, sempre que necessário, o farmacêutico tem a possibilidade de recorrer a protocolos e normas de orientação terapêutica, que definem e uniformizam a intervenção farmacêutica.

De salientar que, a intervenção farmacêutica, no caso de se verificar uma sintomatologia associada a uma patologia grave, também inclui a referenciação médica do utente.

Assim, e tendo em conta o período invernososo no qual decorreu o estágio do relatório em epígrafe devo mencionar que, fui muitas vezes interpelada por utentes, num contexto de atendimento ao balcão, com queixas de sintomatologia associada a estados gripais e constipações, como tosse, rouquidão, congestão nasal e febre (menos de três dias). Afirmando que, em adição aos tratamentos farmacológicos sugeridos dos quais destaco antipiréticos, anti-inflamatórios, pastilhas para a garganta irritada, mucolíticos ou expetorantes, antitússicos e descongestionantes/soluções de lavagem nasal, sugeri, também, alguns tratamentos não farmacológicos dos quais destaquei a importância da ingestão de água ou outros líquidos não alcoólicos e a utilização de roupa ligeira.

Menciono também, o aparecimento de algumas situações de carácter pontual como obstipação, na qual tive oportunidade de aconselhar um laxante de contacto; enjoo do movimento, no qual fiz menção ao uso de um antiemético, entre outras situações como azia e sensação de enfartamento, herpes labial, queimaduras de primeiro grau, frieiras, contraceção de emergência, higiene vaginal, dificuldade temporária em adormecer, enxaquecas com diagnóstico médico prévio e odontalgias.

Devo afirmar que, a indicação farmacêutica aos utentes por mim realizada revelou-se uma tarefa bastante apreciada no sentido em que experienciei a confiança depositada pelo utente no farmacêutico e conseqüentemente a valorização da profissão farmacêutica enquanto promotora da saúde e bem-estar da população. Deste modo, esta relação de proximidade entre utente e farmacêutico permite ao farmacêutico desempenhar um papel fulcral na educação do utente no sentido de minimizar o uso irracional de medicamentos.

## **2.11 Preparação de medicamentos**

### **2.11.1 Medicamentos manipulados**

O interesse pela prática de medicamentos manipulados em Portugal tem vindo a decrescer ao longo de décadas, pelo que fui surpreendida, ao longo do período de estágio em epígrafe, com o aparecimento de um padrão algo frequente de prescrições médicas para a preparação de manipulados. De facto, uma das razões mais importantes para a prescrição e preparação destes medicamentos na farmácia consiste em personalizar a terapêutica dos utentes de acordo com o seu perfil fisiopatológico pelo que, muitas das vezes, estes medicamentos constituem alternativas terapêuticas vantajosas em relação aos medicamentos preparados em grande escala (5).

Note-se que, se define como medicamento manipulado “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparada e dispensada sob a responsabilidade de um Farmacêutico” (14). Posto isto, tomo a liberdade de enumerar os medicamentos manipulados, os quais tive oportunidade de preparar:

- Solução de álcool a 70° boricado à saturação;
- Pomada de ácido salicílico a 30%.

Assim sendo, e tal como é exigido legalmente, a preparação, acondicionamento e rotulagem destes manipulados decorreu no laboratório da farmácia, que reúne as condições adequadas e material necessário à preparação das formas farmacêuticas em questão (1,14). Menciono, também, que a preparação de medicamentos manipulados só pode ser realizada pelo farmacêutico DT ou por outro profissional de saúde, delegado pelo DT, que possua a formação e experiência adequada para tal (14). Deste modo, constate-se que todos os farmacêuticos integrantes do quadro técnico da farmácia São Cosme, para além do DT, estão possibilitados à preparação deste tipo de medicação.

Apraz-me mencionar que, após a preparação do medicamento manipulado, segundo a técnica correspondente, toda a documentação necessária para o registo da preparação foi preenchida, onde figura, nomeadamente: a denominação do medicamento manipulado, nome e morada do utente, nome do prescriptor, o lote atribuído ao medicamento manipulado, a composição do

medicamento, qualitativa e quantitativa, a descrição do modo de preparação, o registo de todos os controlos efetuados, a descrição do acondicionamento e a rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado a dispensar ao utente (14) (Anexo 2.3). Em adição, procedi, também, à elaboração do rótulo do medicamento (Anexo 2.4) e ao preenchimento da ficha de cálculo do preço a reivindicar ao utente.

Considero a preparação de medicamentos manipulados como uma das tarefas mais importantes na FC, uma vez que remetem para o tradicionalismo da prática farmacêutica e para o enaltecimento do papel do farmacêutico enquanto “mestre” dos medicamentos, a quem cabe em exclusivo, de acordo com a legislação em vigor, a preparação destes medicamentos.

### **2.11.2 Preparações extemporâneas**

A farmácia São Cosme é confrontada, na sua realidade diária, com uma frequência algo frequente, no que concerne à preparação extemporânea de medicamentos, sobretudo os de uso pediátrico. Assim, o carácter instável de algumas moléculas faz com que estas preparações sejam preparadas apenas no ato da dispensa e conseqüente toma, por forma a garantir um aumento da sua estabilidade.

Para preparações deste tipo foi-me transmitido pelos farmacêuticos da equipa técnica que, numa fase inicial, deve-se agitar bem o frasco com a finalidade de soltar o pó das paredes e do fundo do frasco; de seguida, deve adicionar-se cerca de 2/3 do volume total de água purificada e agitar vigorosamente; por último deve completar-se o volume de água até ao traço que figura no frasco da preparação e agitar novamente, de modo a obter-se uma mistura homogénea.

Menciono que, o medicamento que tive oportunidade de preparar e dispensar inúmeras vezes foi o Clamoxyl 250mg/5mL pó para suspensão oral, de uso pediátrico. Contudo, menciono também, a preparação de outras suspensões orais como o Diflucan, que exerce ação antifúngica. Considero de extrema importância alertar o utente para o prazo de validade destas preparações, que pode ser variável (geralmente de sete a catorze dias), após reconstituição e para as condições de conservação das mesmas, podendo ser conservadas no frio ou à temperatura ambiente.

De carácter igualmente importante, deve-se instruir o utente a agitar a preparação antes de a usar, uma vez que se trata de uma suspensão e só assim se garante uma disposição uniforme do princípio ativo.

## **2.12 Cuidados de saúde prestados na farmácia São Cosme**

A farmácia São Cosme disponibiliza aos seus utentes um conjunto de testes de natureza bioquímica, bem como a medição de determinados parâmetros físicos e administração de

vacinas. Estes serviços têm como objetivo promover um controlo mais rigoroso do estado de saúde do utente, garantindo assim uma melhoria na sua qualidade de vida.

De certo, torna-se importante mencionar o papel fulcral desempenhado pelo farmacêutico, que através do contato com o utente, pode promover o seu aconselhamento, sensibilização e educação através de medidas não farmacológicas e em casos mais extremos pode, eventualmente, recomendar a marcação de uma consulta médica, fomentando um estilo de vida saudável.

### **2.12.1 Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos**

Na farmácia São Cosme, a medição de parâmetros bioquímicos e físicos é frequentemente requisitada pelos utentes. Os testes e medição de parâmetros físicos disponibilizados pela farmácia são os seguintes:

- Colesterol;
- Glicémia;
- Triglicéridos;
- Ácido úrico;
- PSA;
- Pressão arterial;
- Peso e altura;
- Índice de massa corporal (IMC);
- Percentagem de gordura corporal.

A medição dos parâmetros bioquímicos é efetuada num gabinete de atendimento personalizado por forma a garantir um ambiente calmo e profissional, pautado pela mais distinta privacidade. O farmacêutico pode, deste modo, comunicar com o utente de forma confidencial e desempenhar as suas tarefas sem perturbações (1).

Numa primeira etapa, etapa essa onde observei a medição dos parâmetros bioquímicos por parte dos farmacêuticos integrantes da equipa técnica, foi-me explicado todo o procedimento inerente a tal tarefa, como a importância da calibração da máquina de medição, o correto manuseamento da lanceta e posterior recolha de sangue com o auxílio de um capilar, bem como a importância do descarte correto dos materiais utilizados para os devidos contentores. Menciono que, nesta fase fui também alertada para uma revisão dos valores de referência correspondentes às medições efetuadas na farmácia, para posterior aconselhamento, sobretudo nos casos cujos valores das medições se encontrassem desviantes dos valores de referência. Note-se que, para uma monitorização contínua dos valores referentes às medições efetuadas de cada utente e deteção de alterações dos mesmos, a farmácia São Cosme oferece aos seus

utentes um cartão de registo, o qual deve ser sempre solicitado pelo farmacêutico, no início do atendimento, por forma a acompanhar o seu historial.

A determinação da pressão arterial é dos serviços mais requisitados na farmácia São Cosme, procedimento este realizado num aparelho automático que fornece dados relativos a pressão sistólica, pressão diastólica e frequência cardíaca em adição à medição do peso e da altura, o que permite efetuar o cálculo do IMC, e taxa de gordura corporal.

Assim sendo, pude constatar que a maioria dos utentes que procura o serviço de medição de pressão arterial são utentes hipertensos que pretendem monitorizar os seus valores ou utentes que apresentem, numa situação pontual, sensação de mau estar, tonturas ou fraqueza. Note-se que, antes de iniciar este procedimento, é necessário inquirir o utente acerca da prática de exercício físico, fumar e/ou ingestão de café/bebidas alcoólicas nos últimos trinta minutos. Além disso, torna-se também fundamental, antes da medição, o utente repousar durante cinco minutos.

Após a medição, a máquina emite um talão com os valores dos parâmetros medidos que devem ser analisados meticolosamente pelo farmacêutico. Nesta fase, e caso se justifique, o farmacêutico tem oportunidade de promover medidas não farmacológicas, como a prática regular de exercício físico e um controlo dos hábitos alimentares. No caso de um utente hipertenso diagnosticado, o farmacêutico pode rever a medicação e a adesão à terapêutica do doente. A consulta de bibliografia característica do tema, numa fase prévia ao atendimento, facilitou a interpretação de valores de pressão arterial e o aconselhamento ao utente (15).

Em última instância, considero a temática em questão de extrema relevância em virtude destes testes, tanto físicos como químicos, serem potenciais indicadores do estado de saúde do utente, sendo que o papel ativo do farmacêutico se apresenta como imperativo na promoção da saúde e bem-estar dos utentes.

### **2.12.2 Administração de vacinas**

Na farmácia São Cosme, a administração de vacinas é assegurada por todos os farmacêuticos integrantes da equipa técnica, profissionais estes que possuem formação específica na área, num gabinete de atendimento personalizado destinado ao efeito. Refiro que, no âmbito das vacinas não pertencentes ao Plano Nacional de Vacinação, a vacina contra a gripe é a mais frequentemente administrada.

## **2.13 Cartão e revista saúde**

A farmácia São Cosme assume-se como membro integrante da rede das Farmácias Portuguesas. Neste contexto, contempla o projeto Saúde, o qual inclui um cartão de pontos associado a um

catálogo e uma revista. Para aderir, o utente apenas deve registar os seus dados, o que pode ser feito, por via manual ou por via informática, através da utilização do *software* Sifarma. Refiro que, o cartão apresenta um carácter absolutamente gratuito e oferece a possibilidade de abertura de uma conta família, o que permite a utilização de um só cartão para todo o agregado familiar.

A utilização do cartão permite a acumulação de pontos, os quais podem ser trocados por vales monetários ou por produtos constantes em catálogo. Note-se que, cada vale ou produto apresenta um número de pontos próprio. Para a acumulação de pontos, o utente deve disponibilizar o cartão ao farmacêutico, que efetua a leitura do seu código de barras no término do atendimento. De ressaltar que, cada produto de saúde e bem-estar ou MNSRM permite uma acumulação de pontos correspondente ao seu PVP.

No que concerne à revista Saúde, de publicação mensal, a mesma recorre ao testemunho de figuras públicas, como cantores, apresentadores de televisão, desportistas ou chefes de cozinha, com o objetivo de fomentar um estilo de vida saudável junto dos utentes. Em adição, podem ser encontrados artigos referentes a inúmeras patologias e outras temáticas, como o caso da diabetes mellitus e gravidez bem como receitas de culinária que primam pelo saudável. Note-se que, é possível encontrar, também, na revista vales de desconto extra para produtos comercializados na farmácia. Refiro que, tal como o cartão, a revista apresenta um carácter absolutamente gratuito.

Durante o período em estágio prévio ao atendimento, foi-me explicado pelos farmacêuticos integrantes da equipa técnica da farmácia, todos os aspetos inerentes ao cartão nomeadamente como efetuar o rebate dos pontos em produtos ou em vales de desconto, conhecimentos esses que foram aplicados numa fase posterior, aquando do atendimento. Considero a aderência/utilização do cartão bastante vantajosa para os utentes uma vez que o catálogo apresenta uma vasta gama de produtos das mais diversas áreas, das quais destaco a dermo-cosmética, produtos buco-dentários, entre outros.

## **2.14 Gestão administrativa da farmácia**

### **2.14.1 Gestão de quebras**

No decorrer do funcionamento diário de uma farmácia, frequentemente, torna-se necessário recorrer ao uso interno de determinados produtos para a realização de determinadas tarefas, os quais devem ser prontamente removidos do *stock* da farmácia. Refiro, a título exemplificativo, produtos como o algodão, luvas, álcool etílico e pensos rápidos para a determinação de parâmetros bioquímicos. Em adição, sempre que no decorrer da receção e armazenamento de algum produto, este se danifique de tal forma que fique impossibilitado de

ser vendido ao público, o mesmo deve também, ser imediatamente retirado do *stock* da farmácia.

Neste contexto, recorre-se à utilização das funcionalidades do programa Sifarma que permite efetuar quebras de *stock*. Uma vez aprovada a quebra, o documento identificativo da mesma deve ser impresso e arquivado num dossier específico para o efeito. Saliento que, sempre que necessário, efetuei esta tarefa, que considero de extrema relevância a fim da manutenção dos corretos *stocks* na farmácia. Deste modo, torna-se, também, possível gerir de forma sustentada o processo relativo à submissão de encomendas.

### **2.14.2 Gestão de lotes por faturar e faturação**

No âmbito da atual conjuntura económica do país, a faturação e contabilidade assumem-se como essenciais no desempenho lucrativo da farmácia. Sabe-se que, ao invés das receitas eletrónicas desmaterializadas, as receitas manuais e eletrónicas materializadas ficam na farmácia, pelo que é necessário a sua conferência e organização pelo organismo correspondente, antes de se proceder ao envio das mesmas para as autoridades competentes, a fim de pedir o reembolso do valor das participações feitas ao longo do mês.

No que concerne à conferência das receitas, torna-se necessário verificar se as mesmas estão assinadas pelo médico prescriptor, pelo utente e pelo farmacêutico que dispensou a medicação.

As receitas são organizadas por organismo, número de lote e número de receita, sendo arquivadas num espaço destinado ao efeito. Assim que, dentro do mesmo lote e organismo de participação a farmácia ceda medicação correspondente a trinta receitas, o lote é fechado de forma automática pelo que, através das funcionalidades do programa Sifarma, é possível a impressão do documento de identificação do lote intitulado de verbete. Este documento de identificação consiste num resumo das trinta receitas desse lote no qual consta o valor a pagar pela entidade, respeitante ao total das receitas, bem como os encargos dos utentes, entre outros. O verbete deve ser carimbado e anexado às receitas do lote em questão, devidamente conferidas. Note-se que, no final de cada mês podem existir lotes que não estejam completos, ou seja, onde não se verificarem as trinta receitas. Neste caso, e para o fecho da faturação mensal, o verbete é impresso resumindo apenas o número constante das receitas desse lote. É ainda impressa a relação de resumo de lotes para cada organismo.

Assim, no que diz respeito à faturação correspondente ao SNS, importa mencionar que, a mesma deve ser enviada, geralmente, até ao dia cinco de cada mês para o Centro de Conferência de Faturas (CCF). A faturação deve fazer-se acompanhar do respetivo receituário e verbetes associados. Note-se que, este centro efetua a conferência de todo o receituário e faturação associada, pelo que se é detetada alguma irregularidade, as receitas em causa são devolvidas à farmácia, a qual tem a oportunidade de as retificar. De seguida, as receitas retificadas podem

ser novamente enviadas para o CCF com a respetiva nota de crédito ou débito regularizadora, juntamente com a documentação do mês seguinte.

Menciono que, os lotes das restantes entidades, ou seja, o receituário que não faz parte do SNS, deve ser enviado para a Associação Nacional de Farmácias (ANF), geralmente até ao dia dez de cada mês, a qual o encaminhará para o organismo correspondente. Posteriormente, estes organismos irão proceder à devolução da respetiva comparticipação à ANF que, funcionando como intermediário entre a farmácia e os organismos de comparticipação, reembolsa a farmácia.

Devo afirmar que, ao longo do estágio em questão, participei por diversas vezes na execução de algumas tarefas, sobretudo no que concerne à conferência das receitas bem como impressão dos verbetes associados. Note-se que, as receitas são conferidas mais do que uma vez pelos diferentes membros da farmácia, o que justifica o número reduzido de devoluções de receitas à farmácia São Cosme. Destaco as tarefas da secção supramencionada como sendo de extrema relevância para a componente lucrativa da farmácia, exigindo um comprometimento total do farmacêutico na execução das mesmas.

## **2.15 Interação com a indústria farmacêutica (formações)**

### **2.15.1 Grupo Cosmética Activa**

Durante o período de estágio na farmácia São Cosme foi-me concedida a oportunidade de participar numa sessão informativa do grupo Cosmética Activa, sessão essa que decorreu na Guarda.

A sessão em questão teve como principal objetivo a apresentação, à comunidade farmacêutica presente, das novidades no ramo da dermocosmética no que concerne a duas marcas integrantes do grupo, Vichy® e La Roche-Posay®.

No que diz respeito à marca La Roche-Posay destaco a evolução da gama *Anthelios*, focalizada na proteção UVA e UVB, em peles com tendências acneicas, devido à introdução de constituintes nas formulações capazes de absorver o sebo e suor durante várias horas. Foi-nos também transmitido que, nesta gama todos os ensaios decorrem em indivíduos com peles sensíveis, nomeadamente peles oleosas e atópicas, porque infere-se que, se os produtos têm ação e eficácia neste tipo de peles, também terão em peles normais.

Outras novidades foram apresentadas para peles acneicas, das quais destaco o *Serozinc*, uma bruma constituída por sulfato de zinco, capaz de desempenhar quatro ações: cicatrizante e calmante, anti-inflamatória, antioxidante e sebo-corretora, tendo inúmeras aplicações, incluindo o eritema da fralda no bebé.

Relativamente à marca Vichy®, foi-nos dada a conhecer a nova água termal, rica em quinze minerais benéficos e raros e ácido hialurónico, capaz de proporcionar à pele a hidratação necessária para enfrentar as primeiras agressões da manhã. Em adição, destaco o produto *Slow Age* destinado a atenuar os sinais de envelhecimento, independentemente da sua fase de formação e, os novos champôs, sem sulfatos, como forma de evitar o desgaste da pigmentação do cabelo.

Devo afirmar que, considero estas formações de extrema pertinência uma vez que permitem a aquisição de diversos conhecimentos em relação às várias gamas das marcas, conhecimentos esses bastante úteis aquando numa situação de aconselhamento ao balcão, já que de utente para utente se verificam diferentes tipos de pele e diferentes necessidades da mesma.

### **2.15.2 Grupo Gameiros/Plural formação**

No âmbito do grupo Gameiros, em associação com a Plural, aquando do estágio em FC, foi-me concedida a oportunidade de assistir a uma formação cujo tema se intitulava de “Doença Venosa Crónica e a Terapia Compressiva”. A assistência a esta formação permitiu-me relembrar determinados conhecimentos relativos à patofisiologia e sintomatologia da doença venosa bem como adquirir noções relativas acerca do tratamento da mesma, recorrendo a meias de compressão.

Note-se que, após a apresentação da componente teórica sobre o tema seguiu-se uma componente prática através da qual pude constatar os pontos fulcrais a mencionar no aconselhamento ao utente, quando num contexto de atendimento ao balcão, bem como identificar os pontos-chave do membro inferior, aquando da recolha de medidas do utente para a elaboração de umas meias de compressão por medida.

Menciono o carácter enriquecedor desta formação no sentido em que me foi por diversas vezes solicitado aconselhamento nesta área, no qual incluo a recolha de medidas, e posterior interpretação do catálogo, a fim de telefonar para o fornecedor e proceder à realização da encomenda.

### **2.15.3 Grupo Pierre Fabre**

No âmbito do grupo Pierre Fabre, aquando do estágio em FC, apraz-me mencionar a minha participação numa sessão informativa acerca das novidades introduzidas nas marcas integrantes do grupo, nomeadamente Ducray®, Elancyl®, Eau Thermale Avène® e A-Derma®.

No que diz respeito à marca Ducray, destaco a inovação do novo gel espuma destinado a rosto e corpo designado de *Kelual DS*. Indicado para pele irritada e descamativa, foi-nos transmitido a ação deste produto no combate da *Pityriasis Versicolor*, uma infeção fúngica que afeta

principalmente o extrato córneo, caracterizada por sinais clínicos como manchas hipo ou hiperpigmentadas e prurido, afetando mais frequentemente o tórax, pescoço e membros superiores. Deste modo e tendo consideração a composição inovadora do produto, o mesmo promete limitar a proliferação do fungo causador desta afeção, acalmar a vermelhidão e o prurido e favorecer o deslocamento das escamas, atuando, assim, em todos os sinais clínicos.

Relativamente à marca Elancyl<sup>®</sup>, o foco da sessão informativa recaiu sobre o novo *Slim Design Noite* que promete aos utentes o combate da celulite durante o sono. A sua fórmula inovadora promete ativar o metabolismo dos adipócitos, favorecendo, conseqüentemente, o amolecimento do tecido adiposo.

Devo mencionar que, no que diz respeito à marca Eau Thermale Avène<sup>®</sup>, as novidades da mesma incidiram todas na proteção solar. Afirmando que, considere de extrema pertinência a introdução feita ao tema, no sentido de contextualizar as novidades da marca, nomeadamente no esclarecimento de quais os objetivos pretendidos aquando da utilização de um cuidado solar, quais os seus constituintes maioritários, quais as características de um fotoprotetor ideal bem como a diferença entre ecrãs minerais e filtros químicos.

Destaco que, o grupo Pierre Fabre é membro integrante da organização Colipa, representante da Indústria Europeia de Cosméticos, Perfumaria e Higiene Pessoal, que define as condições de utilização de um protetor solar. Neste âmbito, realço a importância de aplicar a quantidade correta, 2 mg de protetor solar por cm<sup>2</sup> de pele, a aplicação vinte minutos antes da exposição solar e a renovação do protetor com frequência. Dentro da gama *Proteção 100% Mineral*, uma gama indicada para casos de intolerância a filtros químicos, foi-nos apresentado o *Fluido Mineral 50+*, com e sem cor.

Por último, no que concerne à marca A-Derma<sup>®</sup>, foi apresentado à comunidade farmacêutica presente, o produto *PROTECT-AD Creme*, cujo sistema fotoprotetor é patenteado e indicado para o rosto e corpo de peles atópicas.

Note-se que, todos os conhecimentos adquiridos nesta formação tornam-se extremamente benéficos, aquando do aconselhamento decorrente do atendimento ao balcão, facilitando deste modo, esta tarefa em virtude do domínio das particularidades inerentes aos produtos em questão. Saliento também, o gosto pessoal pelo tema em questão.

## 2.16 Conclusão

Numa sociedade conotada por altos padrões de exigência, as funções assumidas pelo farmacêutico traduzem-se numa afirmação crescente. Ser farmacêutico não exige apenas a dispensa do medicamento indicado pelo médico. Ser farmacêutico é garantir a saúde e bem-estar da população, através da prestação de cuidados de saúde de elevada diferenciação técnico-científica, fazendo sempre menção do uso racional dos medicamentos, através do aconselhamento farmacêutico necessário ao utente.

Por conseguinte, apresento o meu mais profundo agradecimento para com a equipa técnica da farmácia São Cosme, com especial destaque para o DT e orientador de estágio, Dr. Carlos Tavares, por me ter concedido esta oportunidade de poder realizar o estágio numa farmácia tão ilustre. Note-se que, todas as vivências por mim experienciadas na farmácia em questão contribuíram para a consciencialização da profissão farmacêutica em adição a todo um intenso crescimento pessoal, que marcará, indubitavelmente, a minha postura enquanto futura farmacêutica e profissional de saúde.

## 2.17 Referências bibliográficas

1. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. 3ª edição, 2009.
2. Farmácia Comunitária. Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst\\_09/defaultCategoryViewOne.aspx?categoryId=1909](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/scid//ofWebInst_09/defaultCategoryViewOne.aspx?categoryId=1909).
3. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto. Regime jurídico das farmácias de oficina. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
4. Deliberação n.º 414/CD/2007. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
5. Formulário Galénico Português. Disponível em: <https://pt.scribd.com/doc/111027196/Formulario-Galenico-Portugues>.
6. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
7. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Infarmed.
8. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
9. Circular informativa n.º166/CD. Registos de psicotrópicos e estupefacientes.
10. Portaria n.º 262/2016, de 7 de Outubro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
11. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc10740.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf)
12. VALORMED. Disponível em: <http://www.valormed.pt>.
13. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de Julho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
14. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
15. Circular Normativa n2/DGCG: Diagnóstico, Tratamento e Controlo da Hipertensão Arterial. Direcção Geral da Saúde, 2004.

## Capítulo 3 - Estágio em Farmácia Hospitalar

### 3.1 Introdução

A componente de estágio respeitante a farmácia hospitalar (FH) decorreu nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Pêro da Covilhã, integrado no Cento Hospitalar Cova da Beira (CHCB), no período compreendido entre 10 de abril e 2 de junho. Localizados no piso 0 do Hospital em questão, pautados pela facilidade de acesso externo e interno, os SF do CHCB caracterizam-se por um profissionalismo de excelência que assegura a terapêutica medicamentosa aos doentes, a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos bem como a integração das equipas de cuidados de saúde e promoção de ações de investigação científica e ensino (1).

No decorrer do período mencionado, devo destacar a orientação sempre atenta e disponível da Dra. Olímpia Fonseca e dos restantes profissionais integrantes dos SF do CHCB, aos quais expresseo o meu profundo agradecimento, no que se refere à transmissão de conhecimentos fulcrais relativos às funções dos farmacêuticos, num contexto de FH.

### 3.2 Gestão e logística farmacêutica hospitalar

O setor de aquisição e logística hospitalar compreende várias atividades, desde a seleção de fármacos à sua distribuição pelos SF. A garantia da disponibilização adequada e no *timing* certo dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos envolve a participação de um farmacêutico, a tempo inteiro, que coopera em perfeita harmonia com outros profissionais de saúde, afetos aos SF, e administrativos alocados ao Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

#### 3.2.1 Seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é responsável pela seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos a incluir no guia farmacoterapêutico do CHCB. Deste modo, a seleção tem por base o Formulário Nacional de Medicamentos, tendo em conta critérios como as necessidades terapêuticas dos doentes, a melhoria da qualidade de vida e critérios fármaco-económicos (1).

O guia farmacoterapêutico, atualizado anualmente e acessível para consulta na *intranet* do CHCB, engloba todos os medicamentos e outros produtos farmacêuticos passíveis de prescrição e uso no hospital. Note-se que, por vezes, surge a necessidade de inclusão de novos fármacos no guia farmacoterapêutico, mediante preenchimento de impresso próprio. O pedido de introdução é remetido à CFT, a qual emite um parecer tendo em consideração o benefício terapêutico do fármaco a introduzir relativamente aos já existentes.

### **3.2.2 Aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos**

O processo de aquisição inicia-se com a análise dos artigos que constam abaixo do ponto de encomenda. Note-se que, para cada medicamento ou produto farmacêutico existe um *stock* mínimo pré-definido. A quantidade de artigos a adquirir tem em consideração diversos fatores tais como: classificação atribuída, se A, B ou C que corresponde, respetivamente, a consumo regular, muito irregular ou pontual; tipo de aquisição, que pode ser por concurso público centralizado, com base no catálogo disponibilizado pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde, negociação direta com laboratórios, empréstimos de outros hospitais e compras urgentes a farmácias locais; condicionantes dos fornecedores, como os portes de envio, e mediante instruções do Conselho de Administração (CA) e SLH.

Após análise dos pontos referidos, o farmacêutico elabora o pedido de compra, através de um *software* informático. O mesmo é recebido pelo SLH, responsável por emitir e enviar a nota de encomenda ao fornecedor e monitorizar a entrega na data pretendida.

O setor de aquisição, excecionalmente, pode adquirir medicamentos ao abrigo de uma Autorização de Utilização Excecional (AUE). Esta autorização engloba a obtenção de medicamentos com benefício clínico reconhecido que não tenham autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal, mas possuem AIM num país da União Europeia ou medicamentos sem AIM em qualquer país, mas com provas preliminares de benefício clínico que façam pressupor a atividade do medicamento na indicação clínica em causa (2). De mencionar que, a AUE carece de autorização prévia a conceder pelo INFARMED (3). A título de exemplo, devo afirmar a existência de AUE para o cloreto de obidoxima, o qual não tem AIM em Portugal, mas integra o *stock* de medicamentos dos SF do CHCB.

### **3.2.3 Receção e conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos**

O SLH, contíguo aos SF, é responsável pela receção dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos previamente adquiridos pelos SF. Numa primeira fase, o assistente técnico (AT), pertencente ao SLH, efetua uma conferência quantitativa da encomenda. A conferência quantitativa implica, principalmente, avaliar se a quantidade de produto rececionado e o seu preço de aquisição corresponde ao descrito na nota de encomenda. De seguida, é elaborada uma guia de receção para cada medicamento e/ou produto constando discriminado o número de comprimidos e/ou embalagens bem como o respetivo lote e data de validade.

Numa fase posterior, a continuidade da conferência dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos é efetuada nos SF do CHCB, numa sala destinada ao efeito. Menciono que, a mesma tem acesso direto ao exterior e possui amplitude suficiente, capaz de garantir com facilidade as cargas e descargas, sobretudo de grandes volumes. Esta estrutura é separada do

armazém central, mas permite fácil acesso a ele, sendo também equipada com um frigorífico que garante as condições de armazenamento de determinados medicamentos e/ou produtos, impedindo a quebra do circuito de frio (1).

Neste contexto, faz-se uma conferência qualitativa dos produtos, onde é verificado se o produto enviado pelos laboratórios corresponde ao pedido. Assim, este procedimento é da responsabilidade de um técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT), afeto ao armazém central, e de um AT, alocado ao SLH, sendo efetuado, normalmente, uma vez por dia, durante a tarde. Constitui uma exceção a este procedimento, a conferência qualitativa de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), cuja tarefa é da exclusiva responsabilidade do farmacêutico responsável pelo armazém central.

Em adição, é também verificado, de acordo com o descrito na guia de receção, o lote, a quantidade de produto e o prazo de validade do mesmo, por forma a despistar qualquer erro que poderá ter ocorrido na transcrição destes dados pelo SLH. Faço também menção à importância da verificação do estado de conservação do produto. Qualquer produto cuja embalagem se apresente danificada ou não respeite as condições especiais de conservação é recusado.

As duas guias de receção que acompanham as encomendas e permitem a sua conferência são assinadas e datadas pelo TDT, pelo que uma das cópias permanece nos SF e a outra retorna ao SLH.

Existem algumas particularidades a ter em linha de conta aquando da receção e conferência de determinados medicamentos, nomeadamente citotóxicos, cuja receção e conferência deve ser efetuada de forma separada dos restantes produtos. A sua identificação por parte do SLH é assegurada pela existência de uma lista onde consta discriminado todos os citotóxicos que podem ser adquiridos pelo hospital. Relativamente aos hemoderivados, é necessário verificar se os mesmos se fazem acompanhar de um boletim de análise e dos certificados de aprovação, emitidos pelo INFARMED, os quais devem ser arquivados nos SF (1).

Após a verificação das conformidades das encomendas, os medicamentos e/ou produtos rececionados são encaminhados para o armazém central a fim de serem corretamente armazenados.

Devo afirmar que, participei, por diversas vezes, na execução da tarefa supramencionada, sob a supervisão de um TDT, o que me permitiu adquirir uma noção geral de todo o processo, dando enfoque aos aspetos que devem ser verificados na conferência de encomendas bem como todos os procedimentos a adotar conforme o tipo e exigências de conservação dos produtos, tendo sempre em perspectiva o conceito de segurança farmacológica.

### 3.2.4 Armazenamento

Finda a receção e conferência dos produtos adquiridos pelos SF, os mesmos são encaminhados para o armazém central, que corresponde numericamente ao armazém 10.

Estruturalmente, o armazém central é constituído por uma série de prateleiras deslizantes, divididas por diversos setores, nomeadamente: setor geral, que compreende artigos de uso geral como formas farmacêuticas orais e injetáveis para os diversos medicamentos em adição a vários outros setores destinados a armazenar anestésicos, antibióticos, colírios, material de penso, leites, contraceptivos, tuberculoestáticos e medicamentos e outros produtos referentes ao setor do ambulatório e relacionados com a área de estomatologia. Adjacente a estas prateleiras, estão dispostos vários armários nos quais é armazenado alimentação entérica e parentérica, antibióticos e outros produtos que pelo volume que ocupam não podem ser acondicionados nas prateleiras deslizantes. Existe também, um armário destinado exclusivamente ao armazenamento de medicamentos citotóxicos, o que cumpre o pressuposto das BPF em FH (1); um cofre onde figuram os MEP e um outro armário, fechado e de acesso restrito, onde se encontram medicamentos referentes a ensaios clínicos (EC).

Em adição ao mencionado, o armazém central conta ainda, com diversas extensões como a existência de duas câmaras frigoríficas destinadas ao acondicionamento de produtos termolábeis e três salas nas quais figuram injetáveis de grande volume, desinfetantes e produtos com características inflamáveis. Quanto às matérias-primas, utilizadas na área de farmacotecnia, as mesmas encontram-se armazenadas no laboratório da farmácia.

Relativamente à organização, dentro de cada setor ou espaço, os SF seguem três princípios: a organização dos produtos por ordem alfabética, de acordo com a denominação comum internacional (DCI), por forma farmacêutica e por dosagem. Dentro de cada produto, a disposição dos mesmos segue ainda, a metodologia “*first expire-first out*” onde os primeiros produtos a expirar, em termos de prazo de validade são os primeiros a ser dispensados (1,4). Esta metodologia torna-se fundamental no sentido de evitar o desperdício medicamentoso e económico.

Note-se que, este armazém constitui o centro de distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos para os restantes armazéns periféricos, dos quais destaco a farmácia satélite do Hospital do Fundão (armazém 11), o armazém referente à distribuição por dose unitária (armazém 12), o armazém da farmacotecnia (armazém 13), o *Pyxis* do bloco operatório, urgência pediátrica, unidade de cuidados agudos e diferenciados (UCAD) e urgência geral (que correspondem, respetivamente, ao armazém 14, 15, 16 e 17), o armazém de quarentena (armazém 18) e o armazém do ambulatório (armazém 20). A transferência de medicamentos e produtos afetos ao armazém central para outros armazéns é efetuada mediante transferência direta ou um pedido de reposição de *stock*.

Devo mencionar que, o armazém central bem como os periféricos garantem a maximização da efetividade e segurança farmacológica por promoverem as condições de armazenamento ideais para os medicamentos e outros produtos farmacêuticos. Neste âmbito, a monitorização de parâmetros como a temperatura e humidade é feita rigorosamente, sendo continuamente registada, pelo que a análise dos seus valores é feita graficamente, através da utilização de um *software* informático (1).

Durante o período de estágio no armazém central, tive oportunidade de participar no armazenamento da maioria dos medicamentos e produtos farmacêuticos adquiridos pelos SF pelo que foi possível familiarizar-me e por em prática todas as informações transmitidas pelos profissionais de saúde no que diz respeito aos princípios adotados para organização dos artigos e condições especiais de armazenamento que garantem a estabilidade das moléculas. Especial enfoque foi dado também, aos medicamentos que carecem de um circuito especial de armazenamento como os citotóxicos e MEP.

#### **3.2.4.1 Controlo de *stocks***

O *stock* físico do armazém central é controlado regularmente, mediante cruzamento dos dados resultantes da contagem dos produtos e os fornecidos pela aplicação informática. Neste sentido, saliento que, devido à grande diversidade de produtos, foi definido pelos SF uma calendarização semanal que permite a contagem dos mesmos. Assim, de terça a quinta feira é efetuada a contagem dos medicamentos integrantes da seção geral. No caso de haver discrepância entre o *stock* fornecido pela aplicação informática e o efetuado pela contagem, o mesmo é confrontado com o armazém 12 e corrigido. Nos restantes dias da semana é efetuada a contagem de medicamentos de frio, alimentação parentérica e entérica, dietas, antibióticos, colírios, pensos, anestésicos, pomadas, soros e desinfetantes.

Menciono que, neste âmbito, efetuei diariamente as contagens referidas, durante um período de duas semanas. De facto, o controlo do *stock* do armazém central torna-se importante no sentido de garantir que todos os medicamentos são imputados corretamente bem como na recolha de dados inerentes ao processo de realização de encomendas.

### **3.3 Sistemas de distribuição**

A distribuição de medicamentos assume-se como a atividade com mais visibilidade desempenhada pelos SF (1,4). Neste contexto, o sucesso da terapia farmacológica requer metodologia e circuitos próprios que tornam possível a dispensa do medicamento correto, na quantidade e qualidade certas ao doente (4).

Note-se que, existem vários circuitos de distribuição de medicamentos, os quais são aplicados em regime de internamento ou em regime de ambulatório. Menciono que, independentemente do circuito em questão, a preparação dos medicamentos a distribuir só é iniciada após apresentação de uma prescrição médica, manual ou informática, a qual deve ser posteriormente validada pelo farmacêutico.

### **3.3.1 Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos**

O Despacho conjunto, de 30 de Dezembro de 1991, publicado no Diário da República n.º 23 - 2ª série de 28 de janeiro de 1992 converteu em imperativo legal o sistema de distribuição individual em dose unitária (SDIDDU) (5). O SDIDDU constitui o circuito de distribuição responsável pelo fornecimento da medicação aos doentes em regime de internamento nos diversos serviços, por um período de 24 horas. Esta abordagem preconiza o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes e a racionalização da terapêutica, garantindo assim o aumento da segurança no circuito do medicamento bem como a redução de custos e desperdícios associados à medicação (1).

O SDIDDU inicia-se na sala de validação, onde os farmacêuticos através de um *software* informático, denominado de Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), fornecido pela *Glintt*, procedem a uma interpretação meticulosa da prescrição médica de cada doente dos diversos serviços clínicos (SC) do hospital, a fim de procederem à sua validação. Note-se que, na prescrição médica os medicamentos são designados por DCI, sendo que referente a cada um deles é atribuída a respetiva dose, forma farmacêutica, via de administração, frequência e horário de administração (1). Em adição, o farmacêutico tem ainda acesso a outras informações úteis como alergias, calendarização da dispensa, valores referentes a parâmetros bioquímicos dos quais destaco a creatinina e a *clearance* renal e outras observações de relevância relativas ao doente. Neste contexto, durante a validação, o farmacêutico deve ter em linha de conta todas as informações disponíveis acerca do doente, dando especial ênfase à verificação da dose, frequência de administração, interações farmacológicas associadas à medicação prescrita, duplicação terapêutica ou medicamentos não presentes no guia farmacoterapêutico do CHCB. Menciono também que, perante perfusões, é necessário efetuar cálculos referentes ao número de ampolas a diluir num determinado fluido bem como avaliar a estabilidade do mesmo. Perante alguma dúvida ou inadequação na prescrição de algum medicamento, o farmacêutico deve contactar o médico para esclarecimentos adicionais.

Em adição, perante a medicação prescrita, o farmacêutico tem ainda que verificar qual a que irá ser distribuída por dose unitária. Destaco, a título exemplificativo, o caso dos medicamentos com apresentação multidose, como o caso do salbutamol, um inalador. Este tipo de medicação é enviada uma só vez, uma vez que permite múltiplas aplicações, sendo novamente enviada quando solicitada.

No que diz respeito à unidade de cuidados intensivos (UCI) e unidade de acidentes vasculares cerebrais (UAVC), o procedimento de validação apresenta algumas diferenças sendo que nestes serviços, por apresentarem um sistema informático incompatível com o dos SF, torna-se necessário o farmacêutico efetuar previamente a transcrição da terapêutica. Deste modo, os médicos ao prescreverem a medicação geram tabelas com o perfil farmacoterapêutico de cada doente, as quais são enviadas para uma pasta partilhada com os SF. Menciono que, no caso da UAVC apenas são partilhadas as tabelas dos doentes que apresentam alterações na medicação ou tabelas referentes a novas entradas de doentes no serviço. No que diz respeito à UCI, o perfil farmacoterapêutico é partilhado diariamente, quer haja alterações ou não na medicação prescrita aos doentes. Após a transcrição da medicação segue-se a validação da mesma de acordo com o descrito anteriormente.

Após validação da prescrição médica, o farmacêutico procede à emissão e impressão do mapa de distribuição (com o perfil farmacoterapêutico de cada doente) para cada SC de internamento e ao envio do mesmo para o sistema semiautomatizado. A partir destes mapas, é efetuada a preparação das gavetas, à responsabilidade dos TDT com o auxílio de um assistente operacional (AO).

Para a preparação das gavetas com a medicação individualizada, os SF do CHCB dispõem de uma sala denominada de sala de distribuição de dose unitária, constituída por um pequeno armazém, o armazém 12, equipado com um sistema semiautomático, denominado de *Kardex* (Anexo 3.1) e *stock* de apoio em gavetas, estantes e frigorífico. Em adição ao *stock* do armazém 12, o CHCB dispõe de um sistema automatizado, denominado de *Fast Dispensing System* (FDS) (Anexo 3.2), que permite a reembalagem de formas farmacêuticas sólidas. De mencionar que, neste sistema apenas se faz a reembalagem de medicamentos com manga transparente e pertencentes a determinados laboratórios que foram previamente predefinidos. O hospital dispõe ainda de outro aparelho que permite a reembalagem de citotóxicos e medicamentos fotossensíveis. Torna-se assim, importante referir que, os sistemas semiautomatizados e automatizados contribuem para a redução do erro e tempo destinado à tarefa de distribuição da medicação bem como melhorar a qualidade do trabalho executado e racionalizar os diversos *stocks* nas unidades de distribuição, garantindo o sucesso das intervenções farmacológicas (1).

Menciono que, para além da preparação da medicação individualizada em dose unitária, os TDT são ainda responsáveis pela identificação individual de cada gaveta, através da impressão de uma etiqueta, na qual deve constar os dados relativos ao doente, como o nome, número de processo, SC, número de cama e data de administração da medicação.

Uma vez que existem medicamentos cujas dimensões não permitem o seu transporte nas gavetas, os mesmos são devidamente identificados com uma etiqueta identificativa do doente

e armazenados em caixas próprias. No caso de medicamentos termolábeis, os mesmos devem ser identificados com os dados do doente, mediante a colocação de uma etiqueta autocolante identificativa, e permanecer no frigorífico até ao momento da entrega.

Após a preparação de toda a medicação associada aos doentes de um SC e já na sala de validação, todas as gavetas e caixas são conferidas por um farmacêutico por forma a garantir que não existem erros, ou seja, que os medicamentos se encontram na dose, forma farmacêutica e quantidade correta. Posteriormente à conferência da medicação, o registo das conformidades e não conformidades (número de erros encontrados na conferência) deve ser efetuado a fim de garantir o controlo de qualidade.

Até ao envio da medicação para o SC, os farmacêuticos devem sistematicamente verificar a ocorrência de alterações da prescrição, altas, mudanças de serviço e de cama, em vista a proceder às devidas alterações e correções. Uma vez chegada a hora estipulada para o envio da medicação para o SC, imputa-se a saída dos medicamentos do armazém 12, através do *software* informático. Assim, após entrega da medicação nos diversos SC, cuja tarefa é da responsabilidade de um AO, os SF do CHCB asseguram a entrega da medicação prescrita até as 19 horas, medicação essa para a qual o SC não apresenta *stock* fixo ou em quantidade suficiente até à saída da próxima cassette. Após as 19 horas e mediante um pedido urgente de medicação, os SC contactam, por via telefónica, o farmacêutico de serviço que garante um regime de disponibilidade de 24 horas (1).

De mencionar que, no dia seguinte, quando se envia a nova cassette de medicamentos e a do dia anterior regressa à farmácia, todos os medicamentos que não foram utilizados pelos doentes, geralmente os medicamentos de SOS, são contabilizados e devolvidos ao *stock* do armazém. Note-se que, a devolução é efetuada por doente ou por SC e que apenas podem ser devolvidos os medicamentos que apresentam um estado de conservação adequado. A fim de estabelecer a gestão de devoluções e garantir um registo da mesma, é emitida uma lista de revertências por SC com os produtos devolvidos ao armazém ao longo do dia.

Refiro que, durante o período de estágio tive oportunidade de participar em todas as atividades exercidas no setor da dose unitária, nomeadamente na validação de prescrições, na qual incluo a avaliação de alimentação entérica bem como administração de perfusões, verificação de cassetes, realização de alterações e preparação de pedidos urgentes o que me permitiu a consciencialização de todas as tarefas inerentes ao SDIDDU e a importância do papel do farmacêutico em cada uma delas.

### **3.3.2 Distribuição tradicional ou clássica**

O sistema de distribuição tradicional ou clássico visa a existência de um *stock* mínimo de determinados medicamentos e outros produtos farmacêuticos nos SC para que possam ser

usados prontamente em casos de urgência. Assim, a composição quantitativa e qualitativa do perfil de medicação destinado a cada SC é definido pelo farmacêutico responsável pelo sistema de distribuição tradicional e o diretor e enfermeiro chefe do SC. Estes perfis são traçados mediante estudos das necessidades dos SC.

Procedimentalmente, através do *software* informático, SGICM, o enfermeiro chefe submete um pedido de reposição de *stock*, o qual após validação, é preparado por um TDT ou AO. Menciono que, os pedidos de reposição de *stock* são preparados pelos profissionais de saúde afetos ao armazém central.

Após conferência da requisição pelo TDT, o mesmo imputa a medicação e/ou produtos farmacêuticos do *stock* dos SF. O transporte do pedido requisitado até ao respetivo SC é efetuado por um AO.

Note-se que, como supramencionado a transferência de medicamentos e/ou produtos afetos ao armazém central para outros armazéns dos SF pode ser efetuada mediante um pedido de reposição de *stock*. Neste contexto, o procedimento aplicado é semelhante ao descrito anteriormente para os SC.

Devo afirmar que, durante o período de estágio, preparei por diversas vezes pedidos de reposição de *stock* afetos aos diversos SC do hospital, pelo que constatei que esta metodologia de distribuição facilita sobretudo a reposição de injetáveis de grande volume, como soros e material desinfetante, bem como xaropes, cremes, pomadas e outros medicamentos de uso geral.

### **3.3.3 Distribuição por reposição de *stocks***

A distribuição de medicamentos através do sistema de reposição de níveis de *stock* pode ser efetuada de duas formas, as quais destaco: por carregamento e troca de carros de medicação ou através de um sistema semiautomático de distribuição, denominado *Pyxis*. Em ambos, a definição do *stock* quantitativo e qualitativo de medicamentos é estudado previamente, mediante articulação entre farmacêuticos, médicos e enfermeiros afetos ao SC em questão. Em adição, a reposição dos *stocks* é feita de acordo com uma periodicidade previamente definida (1).

Relativamente aos carros de medicação, os mesmos são repostos para o *stock* máximo definido que se encontra indicado no carro. Assim, aquando da sua reposição, os artigos são imputados ao respetivo SC por leitura de códigos de barras, identificativos dos artigos em questão, existentes nas gavetas do carro.

Uma vez carregado, o carro é transportado até ao respetivo SC, no(s) dia(s) e hora(s) acordado(s). Deste modo, os serviços que dispõem destes carros de distribuição são: Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, UCI, UAVC, Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER), Urgência Pediátrica e Obstétrica. De mencionar que, para SC como a Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica e VMER apenas existe um carro de medicação que é repostado e entregue no mesmo dia ao respetivo serviço. Para os restantes SC, existem dois carros de medicação, ou seja, o que se encontra nos SF é repostado no dia anterior à troca.

No que concerne ao sistema semiautomatizado *Pyxis*, o mesmo pode ser encontrado em quatro SC do hospital, nomeadamente: bloco operatório, urgência geral, urgência pediátrica e UCAD. À semelhança dos carros de medicação, também os *Pyxis* são repostados para o *stock* máximo definido. Deste modo, uma vez que os *Pyxis* se encontram sincronizados com uma consola informática presente no armazém central, é possível a monitorização constante do consumo de *stock* dos medicamentos integrados neste sistema. Note-se que, apesar de a periodicidade das reposições estar definida, por vezes, é necessária uma maior frequência de reposição de algum medicamento com o objetivo de garantir as necessidades dos doentes.

Devo afirmar que, a reposição dos *Pyxis* é da responsabilidade do TDT afeto ao armazém central. Contudo, constitui uma exceção de reposição os MEP, cuja tarefa é da responsabilidade exclusiva de um farmacêutico afeto ao setor do ambulatório.

Apraz-me mencionar que, no âmbito deste sistema de reposição, tive oportunidade de participar na reposição dos carros de medicação e *Pyxis*. De facto, em relação a este último, é possível reconhecer as inúmeras vantagens destes sistemas semiautomatizados, das quais destaco a minimização de potenciais erros de medicação antes da administração ao doente e a otimização da gestão dos medicamentos, o que implica um menor número de profissionais de saúde envolvidos em tarefas logísticas e administrativas.

### **3.3.4 Distribuição em regime de ambulatório**

Os SF do CHCB efetuam dispensa gratuita de medicamentos em regime de ambulatório aos doentes provenientes das consultas externas, hospital de dia (HD), do internamento no momento da alta e ainda, em casos excecionais, a doentes atendidos no serviço de urgência (6). No caso particular do HD, pode ser efetuada, ainda que minoritariamente, uma dispensa interna ao hospital. Neste contexto, os medicamentos são cedidos pelo sector do ambulatório, mas a administração dos mesmos é realizada no próprio hospital.

Deste modo, a dispensa compreende medicamentos cujo fornecimento se encontra abrangido pela legislação ou autorizado pelo CA do hospital, uma vez que existem determinados medicamentos que não estão abrangidos pela legislação, nem se encontram disponíveis em FC.

São exemplos de patologias legisladas e abrangidas pelo regime de ambulatório do CHCB a esclerose múltipla (7) e lateral amiotrófica (8), hepatite C (9), artrite reumatoide (10), entre outras. Relativamente à cedência de medicação para patologias não legisladas mas cuja cedência é autorizada pelo CA do CHCB menciono a terapêutica relacionada com a hepatite B como o caso do tenofovir, terapêutica de importação a qual comporta medicamentos inovadores como os do foro oncológico, antibióticos de uso exclusivo hospitalar como o caso do linezolid, fármacos *off-label* e fármacos que não possuem AIM ou que já possuem, mas que ainda não têm averbamento de comparticipação pelo SNS.

Esta distribuição de medicamentos a doentes prende-se com diversos fatores, entre os quais a necessidade de haver um maior controlo e vigilância de determinadas terapêuticas, sobretudo as inerentes a patologias crónicas, pelo elevado potencial tóxico dos fármacos e/ou pelo impacto económico que acarretam, necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica e também pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser efetuada a 100% se forem dispensados pelos SF hospitalares (1,4).

Para o efeito, o CHCB dispõe de uma sala que garante a confidencialidade do doente e as condições adequadas à conservação dos medicamentos. Neste contexto, esta área é equipada com armários, sujeitos a temperatura ambiente ou refrigeração, um cofre, destinado ao armazenamento de MEP e um dispensador semiautomático designado de *Consis*. Estes equipamentos constituem no seu todo o armazém 20 dos SF.

Em adição, aprez-me mencionar que, o ambulatório é munido de um sistema informático, SGICM, que facilita a obtenção de informação acerca dos doentes, acesso e validação das prescrições médicas, historial de medicamentos dispensados, datas da dispensa, cálculo da adesão à terapêutica, entre outros aspetos. Este *software* permite também, a imputação da medicação aquando da dispensa e a ligação a toda a logística dos SF. Menciono que, todas as funções executadas na sala do ambulatório são da exclusiva responsabilidade dos farmacêuticos.

Tal como supramencionado e à semelhança do SDIDDU, a dispensa de medicamentos em ambulatório é efetuada mediante apresentação da prescrição médica, a qual é consultada, maioritariamente *online*, através do *software* informático referido. De referir que, a prescrição pode ter indicação da duração do tratamento ou a data da próxima consulta do doente, o que implica a cedência do número correto e preciso de unidades de medicamentos. O CHCB apenas dispensa medicação para um mês, sendo que para tratamentos cuja duração seja superior a este período são efetuadas dispensas parcelares. Como exceções ao referido, menciono a dispensa de contraceção hormonal que é efetuada por três meses, a dispensa de antirretrovirais para a terapêutica de VIH que é efetuada por dois meses e no caso particular de o doente viver a mais de 25 km do hospital e cuja medicação acarrete um impacto económico igual ou inferior

a quarenta euros, a mesma pode ser dispensada por três meses. Em adição, mediante autorização expressa do CA, a dispensa de terapêutica por períodos superiores a um mês também pode ser efetuada quando solicitada formalmente pelo doente. É exemplo do referido uma situação de um doente que se desloque ao estrangeiro por um período de tempo prolongado.

Como exceção à prescrição *online*, devo referir a cedência de medicamentos biológicos, mediante apresentação de uma receita materializada (prescrição em papel), a doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas. Ao abrigo da Portaria nº48/2016 de 22 de março, o sector do ambulatório do CHCB pode ceder medicação do foro biológico a doentes com as patologias supramencionadas, mediante apresentação de uma prescrição médica externa ao CHCB. Neste contexto, a prescrição pode surgir de outros hospitais de Portugal ou, eventualmente, de consultórios privados (10). Esta situação verifica-se para doentes que são seguidos em instituições fora da sua área de residência ou que por algum motivo decidiram ser tratados numa unidade prestadora de cuidados de saúde específica. Mediante a apresentação deste tipo de receita e numa etapa prévia à validação, o farmacêutico deve proceder à transcrição da medicação para o sistema informático.

No ato da dispensa é importante garantir que os medicamentos estão corretamente embalados e identificados. Deve também ficar registado nas observações do *software* informático a quem foi cedido o medicamento, se ao doente, se ao cuidador, bem como o respetivo número de identificação civil do cartão do cidadão ou bilhete de identidade. Devo referir que, nesta fase, torna-se importante a promoção da correta utilização dos medicamentos e o fomentar da adesão à terapêutica. O farmacêutico deve reforçar a informação oral com pictogramas que transmitem de forma rápida informações importantes, e informação escrita, sob a forma de folheto. Os mesmos, elaborados pelos farmacêuticos afetos ao setor do ambulatório, constituem uma síntese da informação constante no folheto informativo (FI) ou no RCM, onde é mencionado, através de uma linguagem simples e compreensível para o doente, aspetos relacionados com o modo de conservação e administração, precauções e advertências a ter em consideração e principais efeitos adversos do medicamento. No caso de tratamentos já iniciados, torna-se importante questionar o doente ou o cuidador acerca da sua adaptação à terapêutica, nomeadamente no que diz respeito à ocorrência de possíveis efeitos adversos. O farmacêutico deve enfatizar a importância da *compliance*, no sentido de garantir o sucesso da terapêutica farmacológica, em caso de existência de falta de adesão à terapêutica.

Após a cedência, os medicamentos devem ser imputados por forma a serem subtraídos do *stock*. Devo afirmar que, no setor do ambulatório, os medicamentos são imputados por lote com o objetivo de minimizar os erros de dispensa da medicação bem como garantir a total rastreabilidade do processo de dispensa terapêutica.

No dia seguinte, todas as cedências efetuadas no dia anterior são conferidas. Atenta-se, principalmente, ao medicamento e respetivo grupo farmacoterapêutico e quantidade imputada. No seguimento da conferência do receituário, é realizado o registo do seguimento farmacoterapêutico dos doentes. Assim, são monitorizados doentes com terapêutica destinada à esclerose múltipla e lateral amiotrófica, VIH, hepatite B e C, hipertensão pulmonar, entre outros. Para tal, o registo é efetuado em documentos, em formato *excel*, que estão agrupados por patologia, e dentro destas, por fármaco. Para cada fármaco encontra-se registado o nome do doente que o administra. O registo da data de cedência da medicação é efetuado com o objetivo de garantir o controlo da continuidade do tratamento e de forma rápida detetar situações de não adesão, a fim de sinalizar o médico prescriptor.

No que se refere à reposição dos medicamentos do armazém 20, por forma a garantir em tempo oportuno a cedência de medicamentos aos doentes, é efetuado, pelos farmacêuticos, um pedido semanal de reposição de *stock* ao armazém central. É também efetuada uma contagem semanal do *stock* do armazém 20. Este controlo tem por objetivo controlar toda a logística inerente à realização de encomendas e verificar se existem discrepâncias entre o *stock* fixo e o *stock* informático, informação essa que garante se foram efetuadas corretamente todas as imputações da medicação cedida.

Durante o período de aproximadamente duas semanas, tive oportunidade de acompanhar de perto todas as funções e tarefas dos farmacêuticos afetos ao setor do ambulatório. Deste modo, menciono que, participei de forma ativa, sob a supervisão dos farmacêuticos do setor, no controlo semanal do *stock*, preparação de medicação a dispensar aos doentes, imputação de medicação, registo do seguimento farmacoterapêutico dos doentes, elaboração de FI e tabelas relativas ao processo de farmacovigilância ativa e na elaboração de um pictograma para medicamentos fotossensíveis. Refiro também que, com o auxílio de um farmacêutico, efetuei a validação de algumas prescrições médicas.

### **3.3.4.1 Entrega em proximidade**

Em parceria com o hospital Santo António do Porto, o setor ambulatório do CHCB efetua uma entrega em proximidade de medicação aos doentes da região centro com diagnóstico de paramiloidose. O medicamento em questão é o tafamidis, medicamento este que é enviado para a farmácia do CHCB pelo hospital Santo António.

Devo destacar que, apenas é efetuada entrega e não dispensa da medicação uma vez que o tafamidis não consta no guia farmacoterapêutico do CHCH (o hospital não possui esta especialidade) e, portanto, nada é imputado do *stock* do armazém do setor do ambulatório.

### 3.3.5 Circuitos especiais de distribuição

#### 3.3.5.1 Distribuição de estupefacientes e psicotrópicos

Os medicamentos pertencentes à classe designada de MEP estão compreendidos nas tabelas em anexo do Decreto-Lei nº15/93, de 22 de Janeiro (11). A natureza destas substâncias, que podem ser associadas a quadros de dependência e abuso, traduz-se num controlo rigoroso da sua distribuição, o que implica, naturalmente, um circuito especial.

O movimento de MEP entre os SF e os SC do hospital é efetuado num livro de registo/requisições. Atenta-se que, cada requisição de MEP apenas contém uma substância ativa.

Nas enfermarias dos SC existe um *stock* fixo de MEP, que é acordado entre o diretor e o enfermeiro chefe do serviço e os SF. Estes medicamentos encontram-se, maioritariamente, armazenados num cofre, que funciona como um pequeno armazém. Sempre que se torna necessário a administração de um MEP a um doente, por parte de um enfermeiro e mediante prescrição médica, é preenchido o anexo X (Anexo 3.3), onde para além da substância ativa administrada figura o nome(s) do(s) doente(s) que receberam essa administração bem como o número do processo associado, a dose, a assinatura do profissional de saúde que administrou o medicamento, a data de administração e a assinatura do diretor do serviço ou legal substituto. Após um determinado consumo de *stock*, específico de cada serviço, o anexo X é entregue na farmácia, o qual é validado pelo farmacêutico. Menciona que, finda a validação, o farmacêutico deve registar em local próprio a quantidade e lote dos medicamentos que pretende dispensar e assinar em conforme efetuou a dispensa. O AO ou enfermeiro, responsável por receber a medicação e transportá-la para o SC, também deve assinar o anexo X, sendo que o original fica na farmácia, seguindo o duplicado para o serviço requerente. A assinatura no anexo dos responsáveis envolvidos no circuito destes medicamentos pretende salientar o controlo rigoroso da distribuição dos mesmos e a responsabilização de cada um dos intervenientes.

Note-se que, a criação de um *stock* temporário de determinados medicamentos é, por vezes, necessária no sentido de satisfazer todas as necessidades farmacológicas do doente. Deste modo, assim que o doente tem alta, a medicação sobrança é enviada para os SF. O funcionamento inerente ao processamento de medicamentos em *stock* temporário é efetuado do mesmo modo que o dos medicamentos em regime de *stock* fixo.

No CHCB, existem determinados SC que constituem uma exceção a este procedimento, nomeadamente: o bloco operatório, a urgência geral, a urgência pediátrica e a UCAD. Nestes serviços, o *stock* fixo de MEP encontra-se armazenado num *Pyxis*, também ele considerado um pequeno armazém de medicamentos. Diariamente, o consumo de MEP nestes serviços é acompanhado pelos farmacêuticos alocados ao setor do ambulatório. É também possível, a impressão de uma listagem que associa o medicamento ao nome do doente a quem foi

administrado. A tarefa de reposição do *stock* de MEP nos *Pyxis* tem um carácter semanal. No entanto, pontualmente, a reposição pode ter que ser efetuada com uma frequência mais assídua, a fim de satisfazer todas as necessidades dos doentes.

Menciono que, no dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas por um farmacêutico, sendo posteriormente entregues à AT, afeta à secretaria dos SF, a fim de proceder aos registos necessários. Trimestralmente, é enviado ao INFARMED em suporte informático uma relação de estupefacientes e psicotrópicos utilizados em tratamento médico e todos os movimentos de MEP, segundo um modelo pré-definido, aprovado pela autoridade competente.

Os farmacêuticos, no âmbito do controlo deste circuito, são ainda responsáveis pelo controlo do *stock* desta classe de medicamentos, quer na farmácia, quer nas enfermarias dos SC do hospital. A conferência do *stock* de MEP na farmácia é efetuada semanalmente por um farmacêutico e pela AT dos SF. No que diz respeito ao controlo de *stock* nos SC, o mesmo é efetuado mensalmente, onde em adição à conferência das quantidades, é verificado o prazo de validade dos medicamentos e o lote. No caso de o prazo de validade de algum medicamento estar a terminar, procede-se à troca do medicamento em questão por um com prazo de validade superior, encaminhando o primeiro para um SC onde sejam consumidos MEP com maior frequência, evitando o desperdício, quer medicamentoso, quer económico.

Devo afirmar que, no âmbito deste circuito, acompanhei todas as atividades dos SF, participando ativamente na maioria delas, sob a supervisão de um farmacêutico afeto à área em questão, das quais destaco: dispensa de medicamentos e preenchimento dos respetivos impressos, reposição do *stock* fixo armazenado nos *Pyxis* e controlo do *stock*, quer na farmácia, quer nos SC do hospital. Destaco que, a minha participação contribuiu para a compreensão de todas as tarefas inerentes a este circuito de distribuição bem como de todos os requisitos legais subjacentes ao mesmo.

### **3.3.5.2 Distribuição de medicamentos hemoderivados**

Os medicamentos hemoderivados, obtidos a partir do sangue humano, mais especificamente do plasma, constituem um grupo particular e diferenciado dentro das especialidades farmacêuticas. O potencial de transmissão de doenças infecciosas destes fármacos justifica a existência de um circuito fechado de distribuição caracterizado por um controlo rigoroso.

O Despacho nº1051/2000, de 14 de setembro faz menção aos medicamentos hemoderivados pelo que refere que todos os atos de requisição, distribuição aos serviços e administração devem ser registados (12). Para tal, o CHCB dispõe do modelo referido no despacho supramencionado, o qual é constituído por duas vias, a via farmácia (Anexo 3.4) e a via serviço (Anexo 3.5) (12).

A distribuição de medicamentos hemoderivados inicia-se pela requisição da medicação por parte de um SC. Para tal, o médico deve proceder ao preenchimento do quadro A e B do modelo, nos quais consta a identificação do doente e do médico responsável pela requisição, o SC bem como a identificação clara do medicamento pretendido, dose, frequência de administração, duração do tratamento e a justificação clínica da requisição do mesmo. Posteriormente, o modelo é transportado até aos SF, geralmente por um AO, onde o farmacêutico responsável valida a prescrição e efetua o preenchimento do quadro C, referente à distribuição do medicamento. Note-se que, o registo do lote do medicamento é de extrema importância uma vez que facilita a rastreabilidade do mesmo e a identificação ágil de todos os doentes que receberam tratamento farmacológico com o lote em questão, em caso de uma situação de reação adversa grave ou de uma possível contaminação. O farmacêutico é ainda responsável pela aplicação de etiquetas identificativas do doente em todas as embalagens dispensadas. A via farmácia é arquivada nos SF, sendo que a via serviço segue para o serviço requerente, onde será efetuado, pelo enfermeiro, o registo de administração do fármaco. Seguidamente, a via serviço é arquivada no processo clínico do doente. De mencionar que, findo o tratamento, os medicamentos não administrados serão obrigatoriamente devolvidos aos SF no prazo de 24 horas.

No caso da dispensa do medicamento hemoderivado ser efetuada a um doente em regime de ambulatório, tanto a via farmácia como a via serviço ficam arquivadas nos SF.

O fecho do circuito dos hemoderivados é garantido, de forma mensal, pela escolha de dez SC por amostragem aos quais, o farmacêutico se desloca a fim de verificar se, efetivamente, o fármaco foi administrado ao doente em questão, ou seja, se o registo de administração da medicação se encontra preenchido na via serviço. Apenas são verificados os registos referentes aos doentes que ainda se encontram internados no SC uma vez que, após a alta, os processos clínicos são enviados para o arquivo do hospital. O registo das conformidades e não conformidades da administração de hemoderivados é preenchido num impresso destinado ao efeito, denominado de controlo do circuito de hemoderivados.

Anualmente, é selecionada, de forma aleatória, uma amostra correspondente a cinco por cento dos formulários de hemoderivados arquivados nos processos clínicos dos doentes que estão no arquivo do hospital. Deste modo, é verificado o registo do formulário a fim de garantir que o processo de dispensa e administração da medicação foi feito em conformidade. Posteriormente, o relatório é enviado ao INFARMED.

No âmbito do circuito dos hemoderivados menciono que, tive oportunidade de participar, sob a supervisão de um farmacêutico, na preparação da medicação a dispensar, imputação da

medicação do *stock* e na verificação do registo efetuado no formulário, a fim de garantir a conformidade do preenchimento do mesmo e, conseqüentemente, do circuito.

## **3.4 Farmacotecnia**

### **3.4.1 Purificação da água**

A preparação de água purificada é conseguida através de dois equipamentos, localizados no laboratório de farmacotecnia. Esta água, isenta de contaminantes, destina-se a ser utilizada na preparação de manipulados de uso externo, sendo que, eventualmente, poderá ser requisitada por um SC.

Note-se que, o controlo microbiológico da água é efetuado anualmente, onde se faz pesquisa e deteção de microrganismos.

### **3.4.2 Fórmulas magistrais não estéreis**

A preparação de manipulados não estéreis é efetuada no laboratório de farmacotecnia, sendo este espaço provido de equipamentos e utensílios para tal. O material encontra-se disposto em dois armários, sendo um destinado a preparações de uso interno e o outro destinado a preparações de uso externo. Também, na bancada e na estufa existe uma divisão entre uso interno e uso externo, o que facilita a identificação do material na hora da lavagem e secagem para posterior armazenamento. Esta divisão é justificada pelo facto de a maioria das preparações de uso externo conterem matérias-primas corrosivas e tóxicas como o formol. Deste modo, minimiza-se a contaminação de preparações de uso interno que são na sua maioria destinadas aos SC de pediatria e neonatologia, uma vez que existem poucas formulações disponíveis a nível industrial com concentrações de substância ativa que abrangem esta faixa etária. Note-se que, a preparação de manipulados tem por base as BPF que constam no anexo da Portaria nº 594/2004 de 2 de junho (1,13).

A preparação de manipulados é iniciada, após a validação da prescrição médica, por um farmacêutico para um doente em regime de internamento ou em regime de ambulatório. Note-se que, a prescrição médica de manipulados necessita de ser transcrita para o sistema informático, SGICM.

Em adição, pode também ser efetuado um pedido de reposição de *stock* por parte de um enfermeiro de um SC do hospital. Menciono que, existe uma calendarização definida para os serviços efetuarem pedidos de reposição. O setor de ambulatório pode, também, efetuar um pedido de reposição de *stock* de determinados manipulados em consequência de existirem doentes cujo levantamento da medicação já se encontra programado. Deste modo, o setor de ambulatório, geralmente, possui um pequeno *stock* de xarope de nitrofurantoína e de

trimetropim e suspensão de nistatina, que pode ser ajustado conforme o número de doentes que estão a fazer a medicação.

Posteriormente à validação, é possível, através do programa informático, SGICM, a impressão da ficha técnica de preparação do manipulado, onde é introduzido de forma automática, através de faculdades informáticas, o valor das medições necessárias a efetuar das matérias-primas. Nesta ficha, é, também, discriminado todo o procedimento a realizar bem como os ensaios de verificação a efetuar no final da preparação, a fim de garantir a conformidade do produto final, nomeadamente características organoléticas e pH. A data de validade do manipulado também consta na ficha de preparação. Para além da ficha, é impresso o rótulo do medicamento onde figuram diversas informações de carácter pertinente.

A preparação do manipulado é efetuada por um TDT, sob a validação de um farmacêutico. Após o término da sua preparação, é necessário preencher o registo diário dos manipulados preparados, registo de pH para preparações cujo pH se apresente como desconhecido na monografia e no caso de ser utilizada água purificada, é necessário efetuar o registo de preparação da mesma.

Apraz-me mencionar que, durante o período de estágio na área de farmacotecnia, foi-me concedida a oportunidade de preparar uma pomada de clobetasol a 0,05% com vaselina salicilada a 2%, sob a supervisão de um TDT, na qual efetuei todo o procedimento de preparação desde a impressão da ficha técnica e rótulo até ao registo das informações supramencionadas no computador. Auxiliei, também, o TDT responsável pelas preparações em diversos manipulados, dos quais saliento a suspensão de nistatina (Anexo 3.6), manipulado preparado com alguma frequência.

### **3.4.3 Preparações estéreis**

#### **3.4.3.1 Preparação de citotóxicos injetáveis e biológicos**

O procedimento de preparação de citotóxicos injetáveis inicia-se com o contacto, via telefone, de um enfermeiro do HD, o qual confirma o protocolo de quimioterapia do doente para o próprio dia aos farmacêuticos responsáveis pela área de farmacotecnia. Note-se que, no dia anterior, é impressa uma listagem com o nome dos doentes para os quais os SF preveem preparar quimioterapia no dia seguinte. Deste modo, nesta listagem é registada a hora de confirmação do protocolo de cada doente, uma vez que os SF apenas dispõem de um máximo de duas horas para preparar e entregar a medicação.

Seguidamente, o farmacêutico valida a prescrição médica inserida no *software* informático, SGICM, sob a forma de um protocolo de quimioterapia previamente definido. Atenta-se, principalmente, ao cálculo da dose, efetuado informaticamente, tendo em consideração o peso, altura e superfície corporal do doente. Posteriormente, para além da impressão do

protocolo onde se encontra discriminada a medicação que é necessário preparar, são também, impressas as etiquetas com os rótulos a colocar nas preparações a efetuar.

A preparação da medicação a dispensar ao HD é preparada de acordo com o definido no protocolo. Note-se que, existem determinados protocolos que envolvem a preparação de pré-medicação que antecede o ciclo de quimioterapia. Neste contexto, destaco, a título de exemplo, fármacos como ondansetron, metoclopramida, lorazepam, entre outros. Faço menção ao pequeno armazém que constitui a área de farmacotecnia, armazém 13, que tem um pequeno *stock* destes medicamentos em adição aos medicamentos citotóxicos, os quais incluem medicamentos de frio, e os demais soros e material necessário à sua preparação como seringas, sistemas, *spikes*, compressas, entre outros.

Os procedimentos relativos à preparação de citotóxicos injetáveis decorrem num sistema constituído por uma sala limpa, a qual é antecédida por uma antecâmara. A câmara de fluxo laminar vertical de classe IIB, requerida para a preparação deste tipo de medicação, promove a proteção do produto bem como do operador e ambiente envolvente. A minimização da contaminação do ambiente interno do sistema é conseguida através do diferencial de pressão estabelecido entre a sala limpa e a antecâmara. Deste modo, a pressão da sala limpa é negativa, pelo que a pressão da antecâmara é positiva ( $>1$  mmH<sub>2</sub>O), o que impede a entrada de ar exterior contaminado nas zonas limpas. O ar, neste sistema, é filtrado por filtros HEPA, altamente eficientes na retenção de partículas perigosas, mantendo o nível de pureza adequado. Note-se que, antes de se iniciar a manipulação, a câmara de fluxo laminar deve permanecer ligada durante, pelo menos, 30 minutos.

Aquando da entrada para a antecâmara, o farmacêutico equipa-se com o equipamento específico, nomeadamente bata esterilizada, touca, máscara com filtro especial (P2), proteção dos sapatos e luvas esterilizadas. Menciono que, antes da colocação das luvas é imperativo proceder-se à descontaminação e lavagem asséptica das mãos. Uma vez dentro da sala limpa, a câmara deve ser desinfetada com álcool a 70% esterelizado, por forma a garantir a técnica asséptica na manipulação dos produtos (1, 14). A entrada e saída de material na sala limpa é conseguida através de um *transfer*. Material como utensílios corto-perfurantes são descartados, após utilização, para uma biobox. Em adição, todos os outros materiais que estiveram em contato com o citotóxico bem como o citotóxico remanescente são colocados num saco vermelho. A limpeza da câmara é feita diariamente, no final da tarde, pelo que o saco é recolhido a fim de ser incinerado. No caso de a biobox já estar cheia, a mesma é colocada no interior do saco vermelho.

Após a manipulação dos produtos citotóxicos, os mesmos são identificados com os devidos pictogramas em função da sua agressividade celular, aspeto esse que será abordado numa secção posterior do relatório em epígrafe. Seguidamente, os produtos são colocados em sacos

estanque e transportados numa maleta hermética, de utilização exclusiva para o efeito, pelo AO até ao HD.

No final do dia, ou assim que a disponibilidade o permita, a medicação utilizada é imputada do *stock* do armazém da farmacotecnia. É também, diariamente, arquivado um registo de preparação de citotóxicos, num dossier destinado ao efeito.

Devo afirmar que, neste âmbito, foram-me transmitidos, pelos dois farmacêuticos que integram esta área e que têm formação específica para tal, todos os procedimentos adotados para a preparação de citotóxicos injetáveis bem como todas as normas de segurança que os mesmos implicam. Note-se que, existe disponível na sala de farmacotecnia um kit de SOS, em caso de derrame de citotóxicos.

A confirmação de protocolos dos doentes, preparação de pré-medicação, auxílio na cedência de material através do transfer, acondicionamento das preparações para posterior envio para o HD e auxílio na imputação da medicação foram tarefas por mim realizadas, nesta área. Procedi, também, à elaboração de uma tabela resumo dos protocolos relativos a citotóxicos injetáveis que observei serem preparados nos SF do CHCB (Anexo 3.7). No que diz respeito ao controlo do *stock* do armazém 13, efetuei, semanalmente, a contagem dos artigos.

Como exceção à preparação de citotóxicos, na câmara de fluxo vertical, é também possível a manipulação de proteínas recombinantes. Deste modo, pude observar a manipulação da alglucosidade alfa, destinada ao tratamento da doença de Pompe.

#### **3.4.3.2 Nutrição parentérica**

A preparação de nutrição parentérica (NP) decorre numa câmara de fluxo horizontal. À semelhança do descrito para a câmara de fluxo vertical, na preparação de citotóxicos injetáveis e biológicos, também estas câmaras são constituídas por filtros HEPA, que garantem a pureza do ar dentro da sala limpa e antecâmara. No entanto, é característico deste sistema modular a existência de pressão positiva, quer na sala limpa, que oscila entre os 3-4 mmH<sub>2</sub>O, quer na antecâmara, cujos valores rondam o intervalo de 1-2 mmH<sub>2</sub>O. Este diferencial de pressão impede a entrada de ar contaminado do exterior, que facilmente comprometeria a esterilidade das preparações. Atenta-se que, a câmara de fluxo horizontal apenas promove a proteção do produto.

Os cuidados e procedimentos a adotar, antes da manipulação das preparações, são semelhantes aos descritos anteriormente. Menciono a importância da utilização do equipamento adequado, a descontaminação e lavagem asséptica das mãos, a desinfeção das superfícies, o funcionamento da câmara 30 minutos antes de ser iniciada a manipulação, entre outros aspetos. Devo afirmar que, a existência de um *transfer* permite a entrada e saída de material na sala

limpa bem como o descarte de materiais corto-perfurantes e outros é conseguido através da existência de uma *biobox* e de um contentor.

Através do *software* informático, o farmacêutico acompanha a prescrição de bolsas aos doentes. No entanto, na maioria das vezes, os farmacêuticos afetos ao SDIDDU sinalizam a farmacotecnia para a preparação de bolsas, aquando da validação da prescrição médica dos doentes dos diversos SC do hospital. Previamente à validação da prescrição, o farmacêutico deve proceder à sua transcrição. Note-se que, as bolsas são prescritas de acordo com protocolos, onde vem discriminado toda a sua constituição.

No CHCB existem quatro bolsas disponíveis para prescrição e aditivação, cada uma com um aporte calórico diferente, sendo que uma é de administração periférica e as restantes de administração central. Torna-se imperativo, o farmacêutico avaliar as características do doente e a compatibilidade e estabilidade dos aditivos, nomeadamente no que diz respeito aos níveis máximos de eletrólitos permitidos, a fim de evitar a precipitação de iões.

Posteriormente à introdução de todas as informações, é impresso um rótulo onde figura toda a informação pertinente como a identificação do doente e da preparação, via de administração, condições de conservação e data de validade. Em adição ao rótulo, é gerada uma folha de trabalho onde serão registadas todas as conformidades e não conformidades da preparação, tempo de preparação e assinatura do operador responsável, a qual será arquivada num espaço destinado ao efeito.

Antes do início da manipulação, o farmacêutico verifica a integridade e estado de conservação da bolsa. Devo afirmar que, o CHCB, para a aditivação, recorre à utilização de bolsas pré-preparadas industrialmente, constituídas por três compartimentos individualizados de soluções de glucose, lípidos e aminoácidos. A compra de bolsas pré-preparadas pretende aumentar a qualidade das preparações, diminuindo os erros e custos associados à sua manipulação. Durante a manipulação, os compartimentos da bolsa são rompidos e são adicionados, através de uma seringa, constituintes como oligoelementos e vitaminas. Atenta-se à ordem de adição dos constituintes, efetuada de acordo com as instruções do laboratório fabricante das bolsas, garantindo, deste modo, a correta manipulação das mesmas. Numa instância final, é importante garantir a homogeneização da preparação e verificar a não ocorrência de precipitação.

Neste âmbito, menciono que procedi, por diversas vezes, de forma autónoma, à elaboração de bolsas de NP, nomeadamente a bolsa de administração periférica, designada de *Nutriflex Lipid Peri* e a bolsa de administração central, designada de *Nutriflex Omega S*. Destaco a importância de todas as informações transmitidas, relativas ao procedimento de preparação de bolsas, bem como a demonstração efetuada pelos farmacêuticos integrantes da área, o que me

permitiu, numa fase posterior, assumir a responsabilidade de realização desta tarefa, de forma autónoma.

### **3.4.3.3 Controlo microbiológico**

O controlo microbiológico relativo às preparações estéreis é efetuado mediante a realização de uma panóplia de testes, com periodicidade variável.

No que diz respeito ao controlo do produto obtido após a manipulação de citotóxicos, o mesmo é efetuado mensalmente, onde duas amostras, de 2,5 mL cada, de cloreto de sódio 0,9% com água própria para a preparação de injetáveis, são enviadas para o laboratório de Patologia do CHCB, a fim de ser detetada a presença de bactérias e fungos. Também, aquando da manipulação de NP, semanalmente, são enviadas para o laboratório duas seringas contendo 5mL de preparação. As alíquotas são retiradas de uma bolsa, selecionada de forma aleatória. Devo afirmar a execução deste teste pela minha pessoa, aquando da aditivção de bolsas de NP.

Em adição, as superfícies da câmara horizontal e vertical assim como o ar de ambas as salas limpas são também, sujeitas a um controlo microbiológico rigoroso. Mensalmente, as superfícies são avaliadas mediante a passagem de duas zaragatoas em pontos estratégicos da câmara. Já o controlo do ar é efetuado trimestralmente, recorrendo à exposição de uma placa aberta de gelose de chocolate, para a deteção de bactérias, e uma outra placa aberta contendo meio de *Sabouraud*, que facilmente deteta a presença de fungos. Por último, menciono o teste efetuado às dedadas das luvas da câmara de fluxo horizontal e vertical, ao qual tive oportunidade de assistir e auxiliar. O mesmo é realizado em duas placas de gelose de sangue, sendo uma destinada às dedadas da luva direita e a outra às dedadas da luva esquerda.

Devo afirmar que, estes testes são de extrema relevância no controlo e manutenção dos padrões de esterilidade, garantindo assim, a não existência de riscos de contaminação das matérias-primas e produtos obtidos.

### **3.4.4 Reembalagem**

Como supramencionado no ponto 3.3.1 do relatório em epígrafe, os SF dispõem de dois sistemas que permitem a reembalagem de formas farmacêuticas sólidas: a FDS, um sistema automático, e um outro sistema, semiautomático, destinado apenas à reembalagem de medicamentos fotossensíveis e citotóxicos. Estes sistemas garantem a disposição do medicamento na dose prescrita e de forma individualizada, evitando manipulações adicionais na administração aos doentes (1). Justifica-se a reembalagem de medicamentos cuja Indústria Farmacêutica não produz na dose necessária, medicamentos cujo acondicionamento original seja em embalagens multidoses como frascos de vidro e medicamentos que não estejam identificados um a um no *blister*, ou seja, sem rótulo calibrado ao tamanho do comprimido. Note-se que, para o caso

particular dos medicamentos não produzidos na dose necessária, os mesmos são fracionados manualmente, em tabuleiro, a fim de serem reembalados meios, terços, quartos ou dois terços do comprimido. Deste modo, os profissionais envolvidos nesta tarefa garantem a evicção da contaminação do produto pelo uso de equipamento individual apropriado.

A FDS é constituída por várias cassetes, as quais foram calibradas previamente, de forma informática, para o medicamento que vão receber. É importante salientar que, previamente ao carregamento da FDS com um medicamento para reembalar, é feito o registo informático de informações relativas à DCI, dose, lote, e validade do medicamento em questão. Estas informações constituem o rótulo de cada embalagem do medicamento reembalado individualmente, tornando possível a identificação correta do medicamento.

Devo referir que, nesta área, o farmacêutico apenas desempenha funções a tempo parcial, essencialmente na supervisão e validação dos medicamentos reembalados. Após a validação, é efetuado um registo relativo às conformidades ou não conformidades da reembalagem, para controlo de qualidade. Menciono que, tarefas como a validação e os registos inerentes à mesma foram tarefas por mim efetuadas durante o estágio na área de farmacotecnia.

### **3.5 Farmacovigilância**

No âmbito da farmacovigilância ativa, a fim de detetar e notificar reações adversas medicamentosas (RAM), o CHCB pressupõe a monitorização terapêutica de fármacos que carecem de monitorização adicional, ou seja, fármacos para os quais ainda não se dispõe de dados de segurança robustos, os quais são identificados pelas autoridades do medicamento, através do símbolo de um triângulo preto invertido, e fármacos que são introduzidos de novo no guia farmacoterapêutico do hospital. Neste contexto, a participação de todos os profissionais de saúde é fundamental, pelo que se torna imperativo uma intervenção dos mesmos junto do doente.

Devo mencionar que, durante o período de estágio no setor referente ao SDIDDU, efetuei a farmacovigilância ativa do apixabano, um anticoagulante oral, em todos os serviços onde se encontravam doentes a cumprir terapêutica com este fármaco, nomeadamente Medicina I, Ortopedia e Cardiologia, sob a supervisão de um farmacêutico. Para tal, questionei os enfermeiros responsáveis pelos doentes em questão acerca de alguma reação adversa a notificar, preenchendo o respetivo formulário destinado ao efeito. Uma vez que não havia nenhuma reação a notificar, os formulários foram arquivados numa pasta específica.

Relativamente à farmacovigilância ativa afeta ao sector do ambulatório, devo referir que, a mesma incide, principalmente, em fármacos inibidores da tirosina cinase, dentro dos quais destaco o axitinib, crizotinib, imatinib, osimertinib e ruxolitinib, e anticorpos monoclonais dos quais são exemplo o certolizumab e o secucinumab. Deste modo, num contexto de atendimento

na sala referente à distribuição em ambulatório, os doentes a cumprir esta terapêutica são inquiridos pelo farmacêutico acerca de possíveis RAM experienciadas. O farmacêutico toma assim, uma atitude pró-ativa em relação ao doente, garantindo o acompanhamento da terapêutica e, conseqüentemente, o sucesso farmacológico da mesma.

Mediante uma suspeita de RAM, os farmacêuticos devem preencher o respetivo formulário (Anexo 3.8) de notificação do Sistema Nacional de Farmacovigilância e proceder ao seu envio para o INFARMED. Uma cópia do formulário deve ser também enviada para a CFT do hospital.

## **3.6 Atividades de farmácia clínica**

### **3.6.1 Farmácia clínica**

Em virtude de uma intervenção pró-ativa e próxima do doente, o farmacêutico hospitalar integra uma equipa multidisciplinar, à qual presta apoio de forma contínua, nomeadamente a médicos e enfermeiros, diretamente na enfermaria dos SC do hospital (1).

Deste modo, no CHCB, os farmacêuticos integram, com um carácter periódico, visitas multidisciplinares organizadas em diversos SC, os quais destaco: UAVC, UCI, Cirurgia I e II, Pneumologia, Medicina I e II e Gastroenterologia. Nestas visitas, para além da presença de médicos, farmacêuticos e enfermeiros, podem ainda estar presentes nutricionistas, fisioterapeutas, assistentes sociais e psicólogos. No seu conjunto, os profissionais de saúde abordam individualmente cada doente no que diz respeito, principalmente, ao seu perfil clínico.

Neste sentido, o farmacêutico torna-se responsável pela análise detalhada de toda a terapêutica farmacológica, mediante o perfil clínico do doente, sendo que durante estas visitas pode, eventualmente, responder a dúvidas que lhe possam ser colocadas por outros profissionais de saúde. Note-se que, sempre que o farmacêutico detetar alguma incongruência na medicação prescrita, deve solicitar esclarecimentos adicionais, já que são funções do farmacêutico clínico fomentar a utilização do guia farmacoterapêutico do hospital, controlar tempos de antibioterapia, monitorizar a utilização de medicamentos bem como acompanhar a nutrição artificial dos doentes.

Ao longo do período de estágio tive oportunidade de assistir a várias visitas multidisciplinares, em diferentes SC, onde observei a troca de informação e interação entre os diversos profissionais de saúde. Esta prática preconiza a importância do trabalho em equipa, prática essa de extrema relevância no sentido em que maximiza a qualidade dos cuidados prestados ao doente.

### 3.6.2 Farmacocinética clínica

A correta administração de um fármaco relaciona-se, frequentemente, com a toma do mesmo na dose certa, com o intuito de evitar efeitos relacionados com a sobredosagem ou subdosagem, sobretudo em fármacos cuja janela terapêutica se revele pequena ou que apresentem variabilidade de comportamento cinético (1). Neste contexto, a aplicação da farmacocinética clínica traduz-se na determinação e estudo da concentração sérica de fármacos no organismo, garantindo a individualização posológica e a otimização dos tratamentos farmacológicos.

Assim, o médico efetua o pedido de monitorização sérica dos fármacos por contacto direto com os farmacêuticos, enviando as amostras para análise ao laboratório de Patologia Clínica. Note-se que, também os farmacêuticos podem propor a monitorização de fármacos. Posteriormente, o farmacêutico procede à interpretação dos resultados analíticos, mediante auxílio de um programa informático, designado de *Abbott Based Pharmacokinetic System* (PKS) e, frequentemente, bibliografia científica característica do tema. Neste programa são inseridos os dados do doente, sendo essenciais o peso, altura, valor de creatinina e o histórico de administrações do fármaco que se pretende monitorizar, nomeadamente o dia e a hora de administração e o número de administrações, se aplicável. Outro parâmetro relevante transcrito para o *software* informático mencionado, trata-se do valor da concentração sérica do fármaco. Após introdução dos dados no sistema informático, o mesmo faz o cálculo dos parâmetros farmacocinéticos individuais do doente. Por conseguinte, avalia-se a necessidade ou não de proposta de novo regime posológico.

Sempre que é efetuada uma monitorização, o farmacêutico deve redigir o relatório com o proposto, enviando o original para o médico e arquivando uma cópia nos SF.

Menciono que, durante o estágio do relatório em epígrafe, tive oportunidade de acompanhar estudos de farmacocinética clínica de antibióticos com janela terapêutica estreita, nomeadamente, amicacina, gentamicina e vancomicina bem como redigir o relatório associado à monitorização. Na maioria das vezes, mediante os resultados das análises, houve necessidade de alteração da dose e/ou frequência de administração do antibiótico.

### 3.7 Intervenção farmacêutica e cedência de informação

No CHCB, a intervenção farmacêutica é transversal a todos os farmacêuticos nos vários setores, uma vez que acompanham diariamente toda a farmacoterapia dirigida ao doente. Neste sentido, tanto no ambulatório como na dose unitária e farmacotecnia são identificadas situações que carecem de resolução, a fim de maximizar o efeito da terapêutica farmacológica, minimizando reações adversas e/ou custos associados à medicação. A título exemplificativo, menciono que muitas das situações que surgem estão relacionadas com adesão à terapêutica, duplicação da terapêutica, duração do tratamento, interações farmacológicas, entre outras.

Neste sentido, todas as intervenções feitas pelo farmacêutico devem ser registadas num documento destinado ao efeito onde deve ser anotado qual o problema identificado bem como a resolução do mesmo e, se aplicável, o impacto económico associado. Note-se que, o farmacêutico pode aceder a bibliografia, de carácter científico, por forma a sustentar a sua intervenção.

Devo afirmar que, participei no registo de uma intervenção farmacêutica resultante de uma duração de tratamento excedido com um fármaco, mais especificamente, o parecoxib. Esta situação foi identificada aquando da validação da prescrição médica pelo farmacêutico, no setor da dose unitária. A informação relativa à duração de tratamento com este fármaco foi obtida por consulta do respetivo RCM, a qual sustentou a suspensão da toma do fármaco ao doente.

Em adição ao registo de intervenção farmacêutica, o CHCB dispõe de um registo de cedência de informação, uma vez que os farmacêuticos são, frequentemente, solicitados para o esclarecimento de dúvidas por parte de médicos e enfermeiros dos SC do hospital, ou no ambulatório, por parte dos doentes. O registo de cedência de informação pode ser, sempre que necessário, consultado pelos farmacêuticos, uma vez que poderá, eventualmente, surgir a mesma situação ou semelhante, minimizando assim, o tempo de resposta.

Como mencionado, o farmacêutico recorre, frequentemente, a informação de carácter científico para sustentar as suas intervenções e cedências de informação. Assim, menciono a minha participação na atualização de uma tabela referente à validade e condições de conservação, antes e após abertura, das insulinas integrantes do guia farmacoterapêutico do hospital. Para tal, todos os RCM das insulinas foram consultados.

### **3.8 Ensaios Clínicos**

Uma das funções do farmacêutico hospitalar é a sua participação nos EC (1). Neste contexto, apraz-me mencionar que o CHCB participa em EC há mais de dez anos, onde o farmacêutico, neste setor, desempenha um papel em tempo parcial.

Assim, e para apoio do setor de ensaios clínicos (SEC), os SF dispõem de um gabinete destinado ao atendimento dos participantes, onde figuram três armários, os quais armazenam toda a documentação relativa a EC em curso e EC encerrados bem como medicação devolvida pelos participantes que aguarda posterior recolha para contabilização e destruição. O mesmo gabinete é ainda constituído por um frigorífico que se destina ao armazenamento de medicação experimental que necessita de refrigeração. Em adição, no armazém central, verifica-se a existência de outro armário, fechado e com acesso restrito, o qual armazena a maioria da medicação destinada a EC. Este armário é equipado com um sistema de monitorização da temperatura.

Sucintamente, o processo dos EC inicia-se com uma reunião entre o promotor, entidade responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um EC, e os farmacêuticos responsáveis. Esta reunião tem como principal objetivo o conhecimento do protocolo e todos os procedimentos associados ao ensaio em questão. De seguida, é gerada toda a documentação necessária para a realização do ensaio, dentro da qual, destaco um documento resumo do mesmo elaborado pelo CHCB. Note-se que, após toda a parte burocrática do processo, a medicação é rececionada, armazenada de acordo com as condições estabelecidas pelo fabricante e dispensada pelos farmacêuticos responsáveis por este setor.

No que diz respeito ao armazenamento da medicação deste setor, o farmacêutico é responsável pela monitorização rigorosa da temperatura a que é sujeita a medicação. No caso de ocorrer um desvio de temperatura em relação ao que foi estabelecido pelo fabricante, o farmacêutico deve notificar o promotor no sentido do mesmo efetuar uma avaliação acerca da segurança da medicação.

Menciono que, na fase de dispensa de medicação, a qual é efetuada mediante apresentação de prescrição médica, o farmacêutico deve garantir a adesão à terapêutica por parte do doente, cedendo informação verbal e escrita, nomeadamente sob a forma de etiquetas autocolantes personalizadas e FI. Em adição, o farmacêutico deve lembrar o doente que este tem de entregar as embalagens vazias e medicação sobrança na próxima vez que se desloque à farmácia. Assim, a contabilização das embalagens vazias e medicação sobrança funciona como indicador para avaliação da *compliance*.

Aquando do término do ensaio, a medicação existente na farmácia é devolvida ao promotor com o objetivo de ser destruída. Toda a documentação relativa ao ensaio deve permanecer arquivada por um período de quinze anos.

Devo afirmar que, o SEC do CHCB participa maioritariamente em EC de fase III, sobretudo em áreas terapêuticas como a hematologia e cardiologia com fármacos anticoagulantes e antihipertensores, respetivamente. Outras áreas terapêuticas estão envolvidas no historial de EC do CHCB como a gastroenterologia, diabetologia, pneumologia oncológica, medicina geral entre outras. A nível de grupos farmacoterapêuticos, em adição aos supramencionados, destacam-se os inibidores da bomba de prótons, fármacos utilizados na diabetes mellitus, antilipídicos e imunossuppressores (15).

No âmbito deste sector tive oportunidade de participar na conferência e posterior atualização do *stock* dos medicamentos referentes a EC, tarefa essa que me sensibilizou para os EC a decorrer atualmente no hospital e os cuidados a ter em relação ao armazenamento deste tipo de medicação.

### 3.9 Gestão do risco do medicamento

Os SF do CHCB, no âmbito da gestão adequada do medicamento e da garantia da segurança do doente, recorrem ao uso de normas e sinalética (sinais) que traduzem informação relevante acerca do correto armazenamento e manuseamento da medicação e contribuem para a minimização do erro aquando da preparação e posterior dispensa da mesma. Tais normas e sinalética foram observadas durante a passagem pelas diferentes áreas do SF do CHCB.

Assim, devo referir que, para o caso particular dos medicamentos fotossensíveis, os mesmos são identificados através de um rótulo de cor ou por revestimento com papel de alumínio ou plástico opaco. Note-se que, aquando do período de estágio no sector do ambulatório, tive oportunidade de elaborar um pictograma para facilitar a transmissão de informação aos doentes, no que diz respeito aos cuidados de armazenamento a ter com este tipo de medicamentos.

Em adição, também os medicamentos citotóxicos injetáveis, preparados nos SF, por representarem um risco acrescido quanto manuseados incorretamente, dispõem de uma sinalética em função da sua agressividade tecidual, sendo classificados em: vesicantes, irritantes e não agressivos. Encontra-se disponível, na sala de preparação de citotóxicos, uma lista de rápida consulta, onde figuram os princípios ativos destes medicamentos, disponíveis no CHCB, classificados segundo a sua agressividade tecidual. Assim, os pictogramas a colocar nas embalagens de acondicionamento de citotóxicos injetáveis apresentam diferentes cores (principalmente vermelho e amarelo) e formas (em triângulo e em octógono) (Anexo 3.9) (16). Destaco ainda, na área da farmacotecnia, a colocação de pictogramas no material de acondicionamento relativos à toxicidade dos manipulados não estéreis preparados. Estes pictogramas apenas são colocados em preparações cuja responsabilidade de administração cabe aos profissionais de saúde. São também, colocadas etiquetas que diferenciam os manipulados de uso externo dos de uso interno.

A identificação de um medicamento com diferentes dosagens e medicamentos com embalagens idênticas é também conseguida recorrendo a pictogramas. Deste modo, para a identificação de um mesmo medicamento, com diferentes dosagens e armazenados na mesma gaveta, os SF recorrem ao uso de um semáforo, onde a cor vermelha, amarela e verde significam, respetivamente, dosagem mais alta, intermédia e mais baixa. Os medicamentos com embalagens idênticas que estejam armazenados na mesma gaveta, lado a lado na mesma prateleira ou estejam próximos são sinalizados através do uso de um sinal de STOP.

Outro caso particular que carece de destaque no que diz respeito à sua identificação são os medicamentos LASA (*look alike, sound alike*). Estes medicamentos, com fonética ou ortografia semelhante, são identificados no seu local de armazenamento, através da alteração do grafismo da sua denominação aplicando o método de inserção de letras maiúsculas e sublinhado. Note-

se que, existe uma lista elaborada pelos SF, onde consta a descrição de todos os medicamentos LASA. Deste modo, sempre que surgir alguma dúvida adicional na identificação destes medicamentos, a mesma pode ser consultada por todos os profissionais de saúde.

Menciono também que, existem vários cuidados na dispensa de medicamentos termolábeis. Assim, aquando da dispensa desta medicação ao utente no setor do ambulatório, a informação verbal é reforçada através da colagem de etiquetas contendo uma imagem de um frigorífico ou frase característica como “Guardar no frio”. A mesma etiqueta com a mesma frase é colocada aquando da preparação deste tipo de medicação destinada à distribuição por dose unitária, stocks nivelados dos serviços ou pré-medicação preparada no âmbito dos protocolos de quimioterapia do HD.

Apraz-me mencionar a importância dada pelos SF a este tema que, de facto, contribui para a garantia da segurança e conservação dos medicamentos e, conseqüentemente, do sucesso terapêutico. Neste contexto, menciono a ação de formação dada pelo Dr. Manuel Morgado, no âmbito da gestão de resíduos e materiais perigosos, à qual tive oportunidade de assistir.

### **3.10 Reconciliação terapêutica**

A reconciliação terapêutica (RT) assume-se como prática de extrema relevância para a segurança do doente, particularmente, no que diz respeito à prevenção de erros relacionados com a medicação, nomeadamente sobreposições de medicamentos, interações, omissões, entre outros. Neste contexto, torna-se importante a intervenção sistemática dos profissionais de saúde já que o conhecimento integral de toda a medicação do doente é um contributo indispensável para a segurança do mesmo.

Assim, o registo de RT caracteriza-se pela identificação e correção de discrepâncias entre a medicação pré-hospitalar do doente e a medicação prescrita no momento da admissão, transição de serviço ou alta hospitalar. Menciono que, a responsabilidade desta prática é transversal a toda a equipa multidisciplinar em colaboração com o doente e familiar.

O CHCB caracteriza-se como sendo um dos primeiros hospitais a integrar esta prática, tendo implementado neste âmbito um projeto de reconciliação terapêutica cujo objetivo visa o desenvolvimento de uma solução informática integrada para a implementação de sistemas de RT, desde a admissão hospitalar até à alta e consultas posteriores.

### **3.11 Comissões técnicas hospitalares**

O farmacêutico hospitalar, dotado de conhecimento técnico-científico adequado para tal é parte integrante de três comissões técnicas no CHCB, as quais devo mencionar:

- CFT;
- Comissão de ética para a saúde;
- Comissão de controlo de infeção e resistência antimicrobiana.

Note-se que, estas comissões são constituídas por equipas multidisciplinares, das quais fazem parte diversos profissionais de saúde que asseguram a execução de diferentes funções.

Apraz-me destacar a missão da CFT, uma vez que as suas competências foram as mais abordadas durante o período de estágio. Deste modo, a CFT tem como principal objetivo a promoção de orientações terapêuticas que se traduzam numa utilização mais eficiente dos medicamentos em conformidade com aspetos de custo-efetividade que garantam a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica (17).

### **3.12 Qualidade: certificação e acreditação**

Na garantia de resultados de excelência ao nível da prestação de cuidados de saúde aos doentes em conformidade com o definido pelas boas práticas internacionais, os SF do CHCB são certificados pela Norma ISO 9001:2008. Deste modo, processos como a aquisição, receção, armazenamento, distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, farmacovigilância, ensaios clínicos, cedência de informação e intervenção farmacêutica são abrangidos na certificação pela norma, pelo que possuem diversos procedimentos operativos e internos que padronizam as atividades realizadas por forma a garantir a máxima qualidade nos serviços prestados.

Menciono que, durante o período de estágio nas várias áreas integrantes dos SF, foram-me apresentados pelos profissionais de saúde, os objetivos e indicadores de qualidade respetivos (Anexo 3.10). Refiro ainda que, relativamente aos objetivos é efetuado um registo de conformidades e não conformidades de acordo com uma periodicidade definida. As não conformidades carecem de tratamento através da aplicação de ações corretivas.

Até ao final do ano decorrente, os SF do CHCB irão implementar a nova norma de qualidade, ISO 9001:2010, através da qual passarão a ser certificados.

No que diz respeito à acreditação, os SF, assim como o CHCB, são acreditados pela *Join Commission International*.

### 3.13 Conclusão

A realização do presente estágio traduziu-se numa experiência extremamente enriquecedora, quer a título pessoal como profissional, onde pude tomar consciência de todas as áreas de atuação do farmacêutico hospitalar. De facto, o circuito do medicamento ou produto farmacêutico até ser administrado/dispensado ao doente implica o comprometimento total de uma equipa multidisciplinar, afeta a várias áreas da farmácia hospitalar, que se distingue pelos mais elevados padrões de pro-atividade, dinamismo e espírito de interajuda. A postura de excelência adotada por toda a equipa contribui, indubitavelmente, para o sucesso da terapêutica farmacológica, e conseqüentemente, da melhoria da qualidade de vida do doente.

Por conseguinte, apresento o meu mais profundo agradecimento aos recursos humanos, afetos aos Serviços Farmacêuticos, do Centro Hospitalar Cova da Beira, em especial à Dra. Olímpia Fonseca e a todos os farmacêuticos integrantes da equipa, que me acompanharam sempre de forma atenta e incansável, durante o período de estágio. Menciono que, esta orientação contribuiu para compreender todas as atividades que o farmacêutico hospitalar pode desempenhar numa instituição de saúde, as quais pelo seu número e versatilidade superaram largamente as expectativas previamente concebidas por mim antes do início do estágio.

### 3.14 Referências bibliográficas

1. Manual da Farmácia hospitalar. Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde; 2005.
2. Deliberação n.º 76/CA/2015, em 18 de Junho de 2015. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
3. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto. Estatuto do Medicamento. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
4. Farmacêuticos Od. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar; 1999.
5. Manual de Apoio ao Estágio de Licenciatura - Farmácia Comunitária e Farmácia Hospitalar, Universidade de Lisboa - Faculdade de Farmácia, Lisboa; 2002.
6. Decreto-Lei n.º 206/2000, de 1 de Setembro. Dispensa de medicamentos pela farmácia hospitalar por razões objectivas. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
7. Portaria n.º 330/2016, de 20 de Dezembro. N.º242 - 20 de Dezembro de 2016.
8. Despacho n.º 8599/2009, de 19 de Março. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
9. Portaria n.º 158/2014, de 13 de Fevereiro. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
10. Portaria n.º 48/2016, de 22 de Março. N.º57 - 22 de Março de 2016.
11. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
12. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 30 de Outubro. N.º251 - 30 de Outubro de 2000.
13. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho. Legislação Farmacêutica Compilada. Infarmed.
14. Manual de Preparação de Citotóxicos. Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar Ordem dos Farmacêuticos; 2013.
15. Duarte AR, Morgado S, Eusébio I, Ribeiro J, Moras R, Fonseca O, et al. Setor de ensaios clínicos dos serviços farmacêuticos do CHCB: Uma década de atividade.

16. Duarte AR, Morgado S, Guardado M, Fonseca O, Morgado M. Desenvolvimento de uma sináletica para a adequada identificação dos citotóxicos injetáveis preparados nos serviços farmacêuticos hospitalares. Jornadas da Qualidade; 2014.
17. Despacho conjunto n.º 2325/2017, de 17 de Março. Nº55 - 17 de Março de 2017.

## Anexos

**Anexo 1.1** - Revisão bibliográfica acerca das atividades farmacológicas e metodologias analíticas para a determinação de diosgenina em diversas amostras (disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jamc/2016/4156293/>).

**Anexo 1.2** - Cromatograma da fase móvel, cuja composição consistia numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água, em gradiente, a 215 nm.

**Anexo 1.2 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.2 B** - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.2 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.2 D** - Cromatograma do composto 4β-OH-diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.2 E** - Cromatograma do composto DHEA, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.2 F** - Cromatograma do composto 4β-OH-DHEA, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.3** - Cromatograma da fase móvel, cuja composição consistia numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v), em gradiente, a 215 nm.

**Anexo 1.3 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.3 B** - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.3 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.3 D** - Cromatograma do composto 4β-OH-diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.4** - Cromatograma da fase móvel, constituída por uma mistura de metanol, acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 45:10:45 (v/v), a 215 nm.

**Anexo 1.4 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.4 B** - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.4 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.4 D** - Cromatograma do composto 4β-OH-diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.5** - Cromatograma da fase móvel, constituída por uma mistura de metanol, acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 35:10:55 (v/v), a 215 nm.

**Anexo 1.5 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.5 B** - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.5 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.5 D** - Cromatograma do composto 4β-OH-diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.6** - Cromatograma da fase móvel, constituída por uma mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 95:5 (v/v), a 215 nm.

**Anexo 1.6 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL a 215 nm.

**Anexo 1.6 B** - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.6 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.6 D** - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-diosgenina, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.

**Anexo 1.7** - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v), em gradiente, a 292 nm.

**Anexo 1.7 A** - Cromatograma do composto estigmasterol, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 292 nm.

**Anexo 1.8** - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 90:10 (v/v), em modo isocrático, a 215 nm.

**Anexo 1.8 A** - Cromatograma do composto estigmasterol, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.

**Anexo 2.1** - Termohigrómetro.

**Anexo 2.2** - Gráfico correspondente ao controlo da temperatura e humidade do armazém da farmácia São Cosme.

**Anexo 2.3** - Ficha de preparação da solução de álcool a 70° boricado à saturação.

**Anexo 2.4** - Rótulo correspondente à preparação da solução de álcool a 70° boricado à saturação.

**Anexo 3.1** - *Kardex* - Equipamento semiautomatizado.

**Anexo 3.2** - *FDS* - Equipamento automatizado.

**Anexo 3.3** - Anexo X: modelo de requisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos, publicado pela Portaria 981/98, de 8 de junho.

**Anexo 3.4** - Ficha de requisição, distribuição e administração de Medicamentos Hemoderivados (via farmácia).

**Anexo 3.5** - Ficha de requisição, distribuição e administração de Medicamentos Hemoderivados (via serviço).

**Anexo 3.6** - Preparação de fórmulas magistrais não estéreis: suspensão de nistatina.

**Anexo 3.7** - Protocolos referentes à preparação de citotóxicos, na área de farmacotecnia, durante o período de estágio.

**Anexo 3.8** - Ficha de notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde (frente).

**Anexo 3.9** - Pictogramas em uso, no CHCB, na classificação dos citotóxicos injetáveis, em função da sua agressividade tecidual (vesicante, irritante e não agressivo, respetivamente).

**Anexo 3.10** - Objetivos e indicadores de qualidade das áreas integrantes dos Serviços Farmacêuticos.

**Anexo 1.1** - Revisão bibliográfica acerca das atividades farmacológicas e metodologias analíticas para a determinação de diosgenina em diversas amostras (disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/jamc/2016/4156293/>).

Hindawi Publishing Corporation  
Journal of Analytical Methods in Chemistry  
Volume 2016, Article ID 4156293, 16 pages  
<http://dx.doi.org/10.1155/2016/4156293>



## Review Article

# Diosgenin: Recent Highlights on Pharmacology and Analytical Methodology

**Mafalda Jesus,<sup>1</sup> Ana P. J. Martins,<sup>1</sup> Eugenia Gallardo,<sup>1,2</sup> and Samuel Silvestre<sup>1,2,3</sup>**

<sup>1</sup>CICS-UBI, Health Sciences Research Centre, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>2</sup>Laboratório de Fármaco-Toxicologia, UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

<sup>3</sup>Center for Neuroscience and Cell Biology (CNC), University of Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondence should be addressed to Eugenia Gallardo; [egallardo@fcsaude.ubi.pt](mailto:egallardo@fcsaude.ubi.pt) and Samuel Silvestre; [sms@ubi.pt](mailto:sms@ubi.pt)

Received 8 September 2016; Revised 8 November 2016; Accepted 17 November 2016

Academic Editor: Angela Chambery

Copyright © 2016 Mafalda Jesus et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Diosgenin, a steroidal sapogenin, occurs abundantly in plants such as *Dioscorea alata*, *Smilax China*, and *Trigonella foenum graecum*. This bioactive phytochemical not only is used as an important starting material for the preparation of several steroidal drugs in the pharmaceutical industry, but has revealed also high potential and interest in the treatment of various types of disorders such as cancer, hypercholesterolemia, inflammation, and several types of infections. Due to its pharmacological and industrial importance, several extraction and analytical procedures have been developed and applied over the years to isolate, detect, and quantify diosgenin, not only in its natural sources and pharmaceutical compositions, but also in animal matrices for pharmacodynamic, pharmacokinetic, and toxicological studies. Within these, HPLC technique coupled to different detectors is the most commonly analytical procedure described for this compound. However, other alternative methods were also published. Thus, the present review aims to provide collective information on the most recent pharmacological data on diosgenin and on the most relevant analytical techniques used to isolate, detect, and quantify this compound as well.

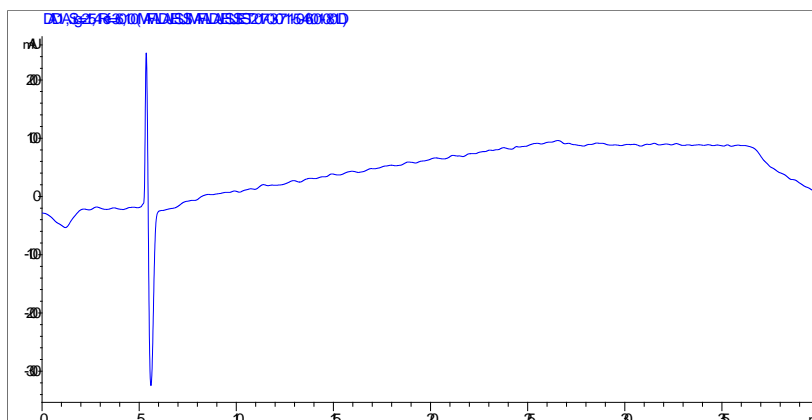
## 1. Introduction

The use of natural products, including steroidal compounds, has been growing not only as therapeutically active agents but also as lead compounds in drug discovery approaches [1, 2]. As a relevant example, it was discovered several years ago that a number of steroidal saponins and sapogenins share interesting anticancer properties and a relatively safe usage profile [3–5]. Amongst these compounds, diosgenin, a well-known steroidal sapogenin which originated by the hydrolysis of the saponin dioscin (Figure 1), which can be obtained from several plants, namely, from *Dioscorea*, *Trigonella*, *Costus* [5–7], and *Smilax* species [8], is classically used in traditional medicine against a variety of medical conditions. This steroid is of high industrial importance and has been subject of interest to many researchers worldwide over the years. In fact, most of the therapeutically useful steroidal drugs, including sex hormones and corticosteroids, are produced in a semisynthetic fashion from natural precursors and predominantly from diosgenin [9, 10]. However, in

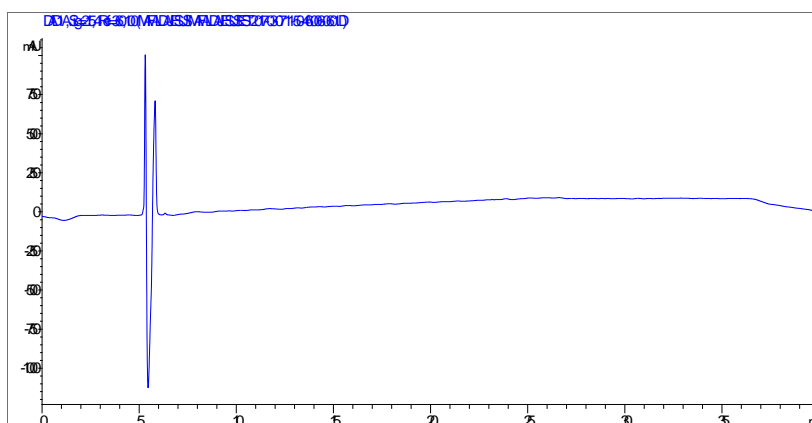
addition to this high synthetic relevance, diosgenin itself has several important biological activities also with great interest for the pharmaceutical industry [5, 7, 11]. In fact, diosgenin has been described in the literature for its pharmacological potential, including the interesting underlying mechanisms of action, thereby confirming and extending the knowledge from its usage in traditional medicine. In this context, mainly over the past two decades, a series of preclinical and mechanistic studies have been performed to understand the real importance and benefits of diosgenin against a variety of pathologies including metabolic diseases (diabetes, obesity, and dyslipidemia, including hypercholesterolemia), inflammatory diseases, and cancer [5, 7, 12]. Altogether, the results from several studies have been implicating the potential use of diosgenin as a novel multitarget based chemopreventive or therapeutic agent against several chronic ailments.

For these reasons, it is of high interest to develop efficient strategies to concentrate diosgenin from its natural sources as well as drug dosage forms to allow its administration [1, 13], either isolated or in plant extract. In addition, several

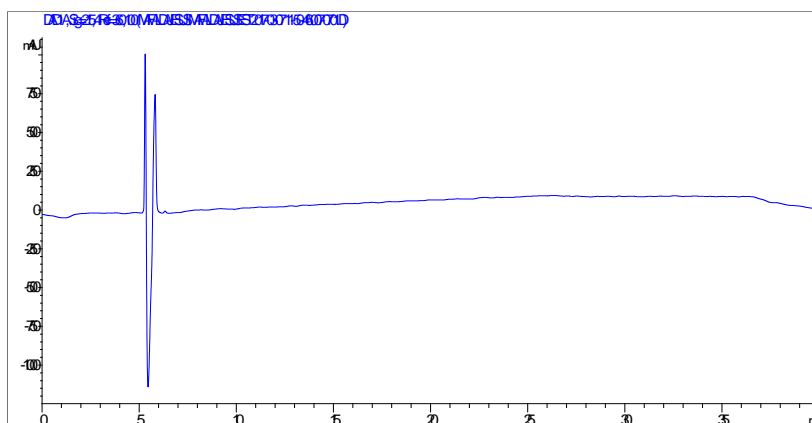
**Anexo 1.2** - Cromatograma da fase móvel, cuja composição consistia numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água, em gradiente, a 215 nm.



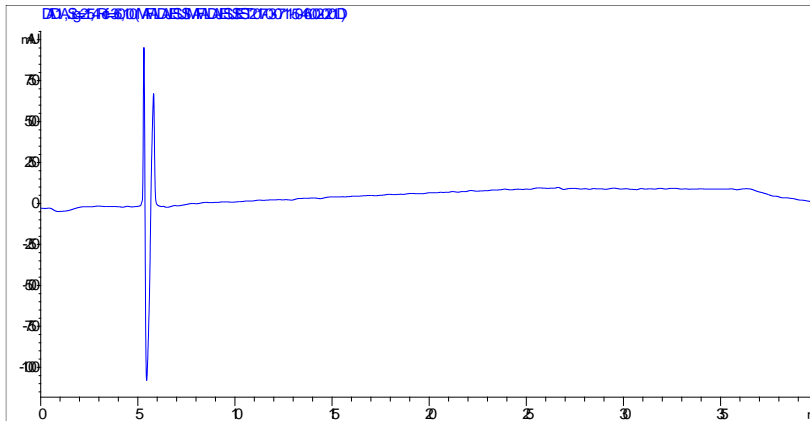
**Anexo 1.2 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



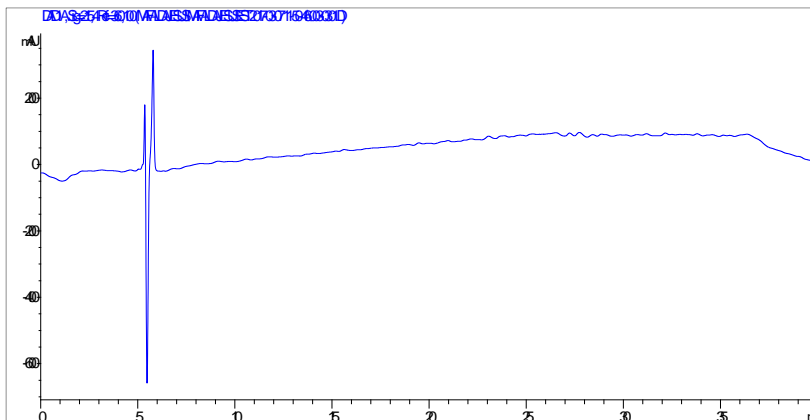
**Anexo 1.2 B** - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



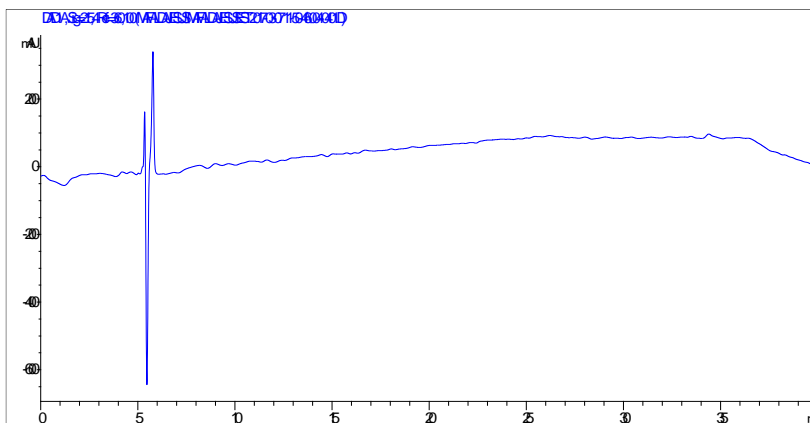
**Anexo 1.2 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



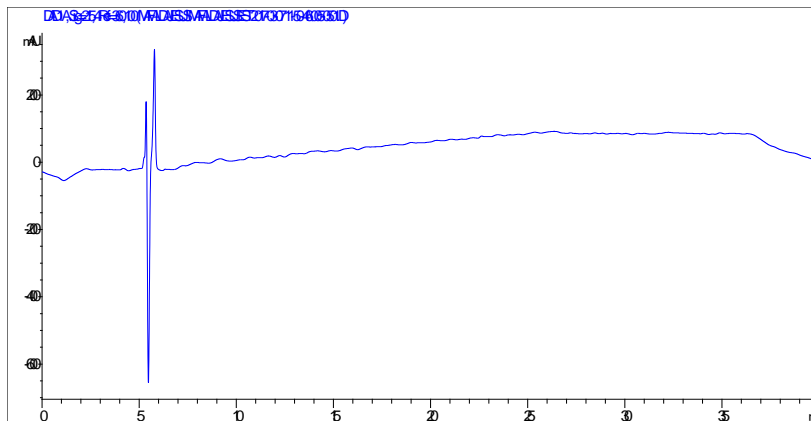
**Anexo 1.2 D** - Cromatograma do composto 4β-OH-diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



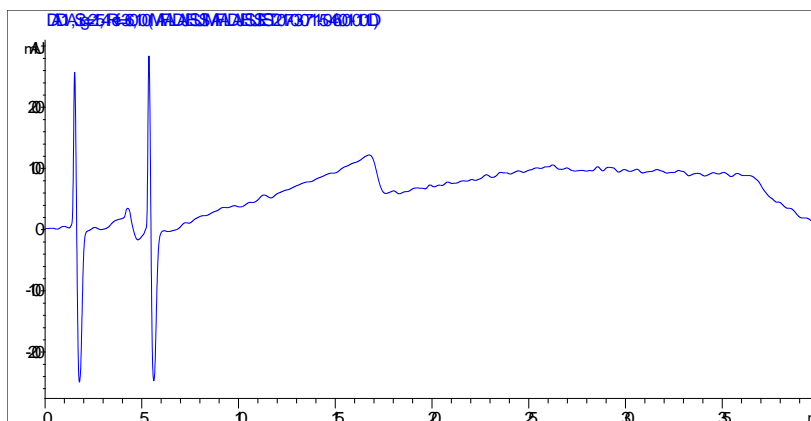
**Anexo 1.2 E** - Cromatograma do composto DHEA, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



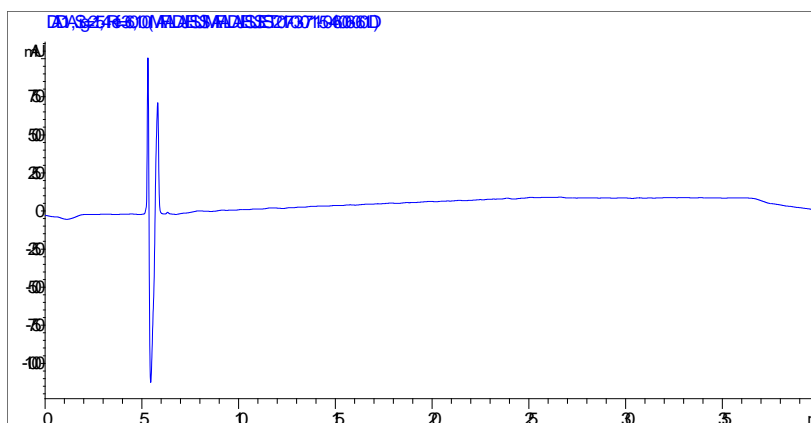
**Anexo 1.2 F** - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-DHEA, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



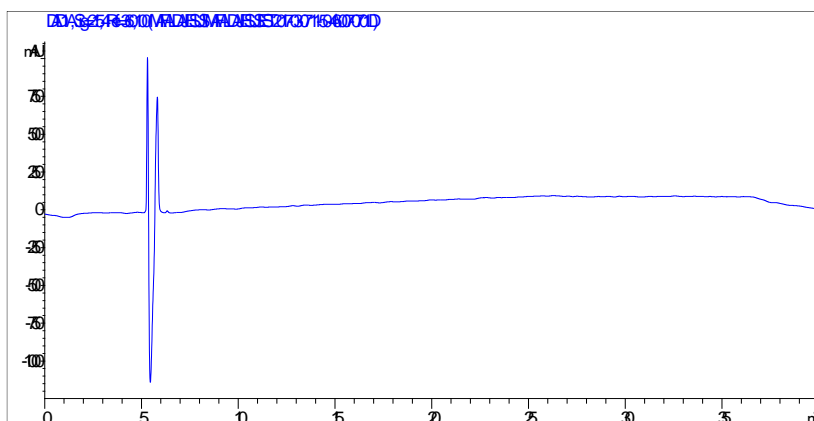
**Anexo 1.3** - Cromatograma da fase móvel, cuja composição consistia numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v), em gradiente, a 215 nm.



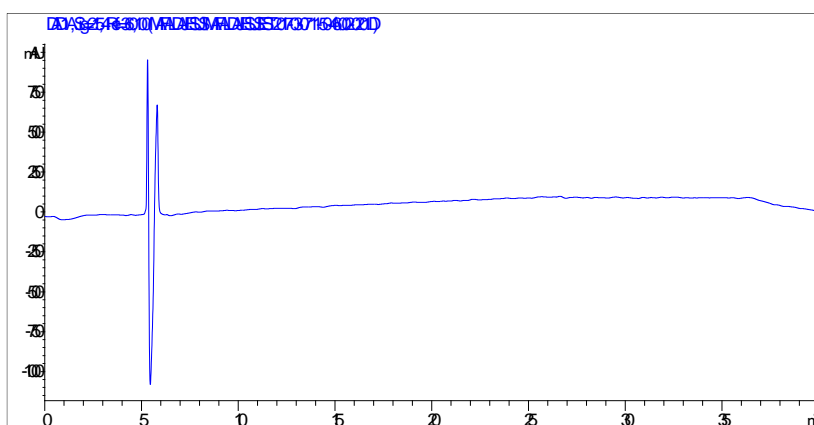
**Anexo 1.3 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



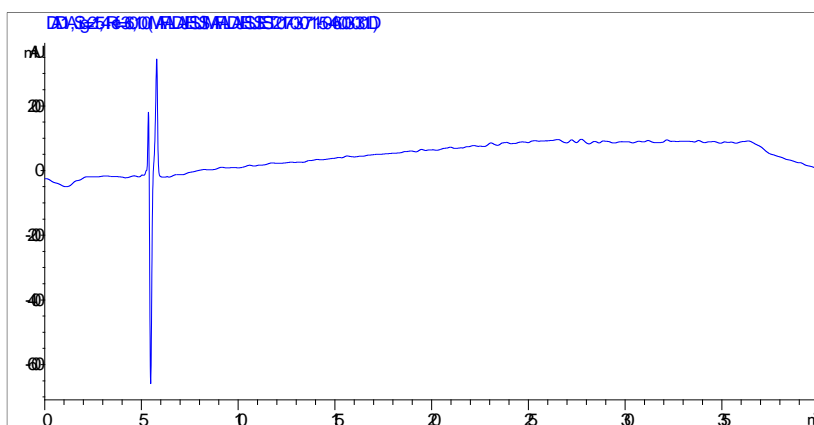
**Anexo 1.3 B** - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-colesterol, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



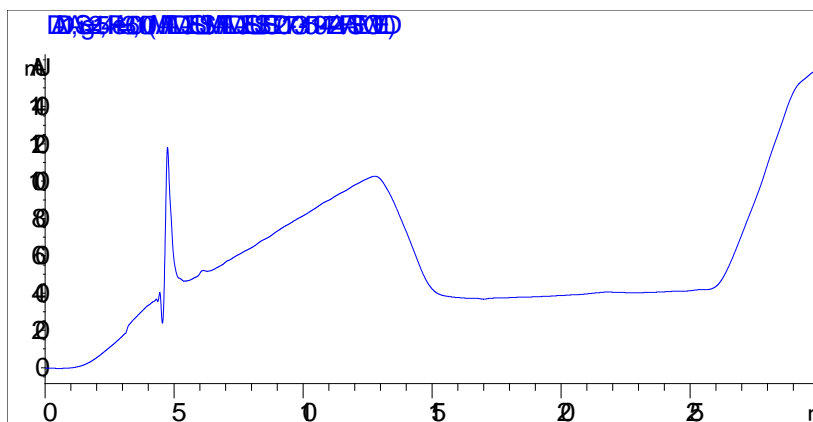
**Anexo 1.3 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



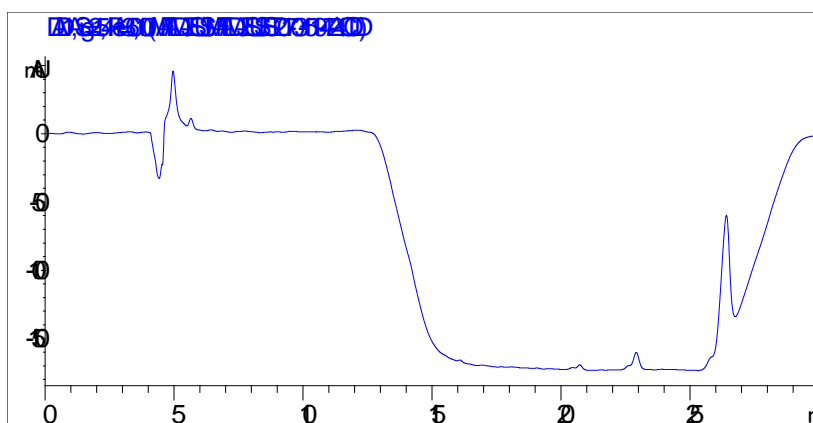
**Anexo 1.3 D** - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-diosgenina, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



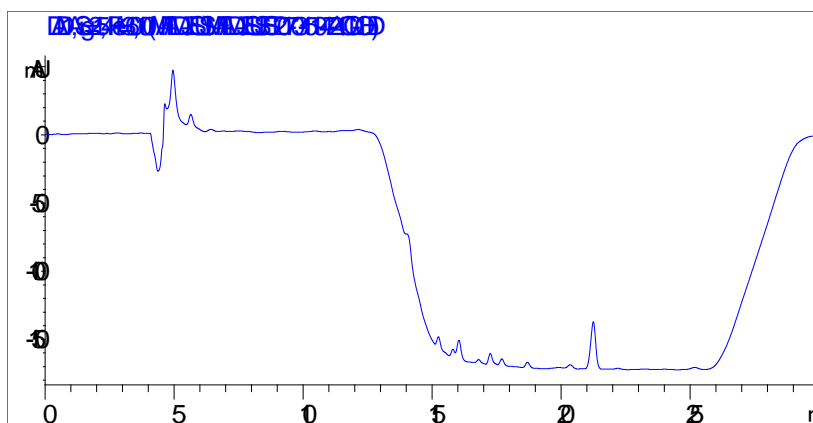
Anexo 1.4 - Cromatograma da fase móvel, constituída por uma mistura de metanol, acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 45:10:45 (v/v), a 215 nm.



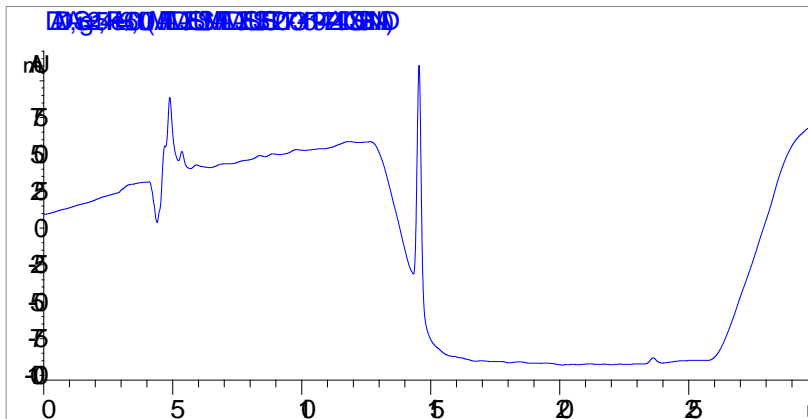
Anexo 1.4 A - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



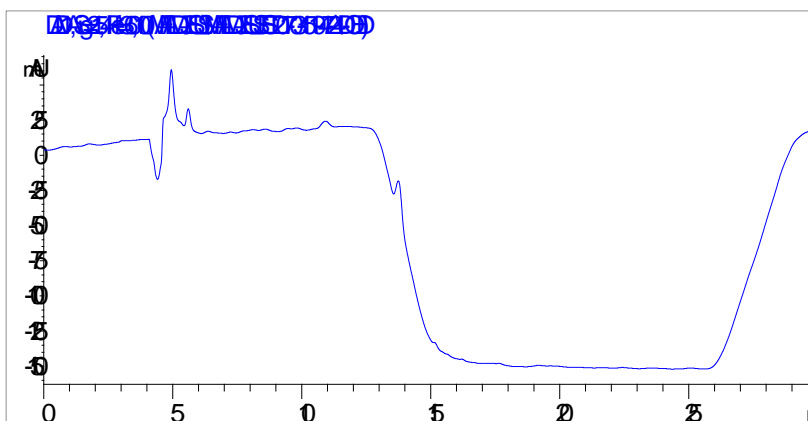
Anexo 1.4 B - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



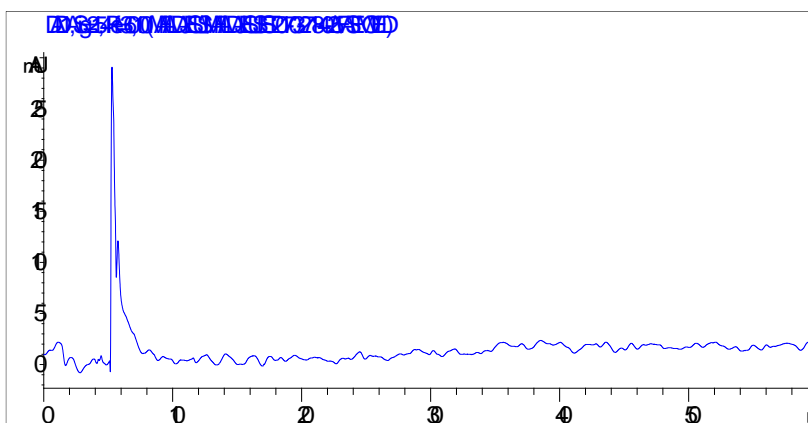
Anexo 1.4 C - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



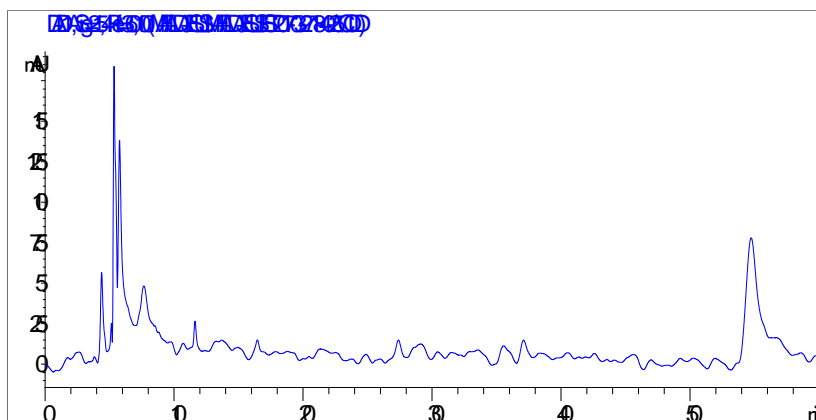
Anexo 1.4 D - Cromatograma do composto 4β-OH-diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



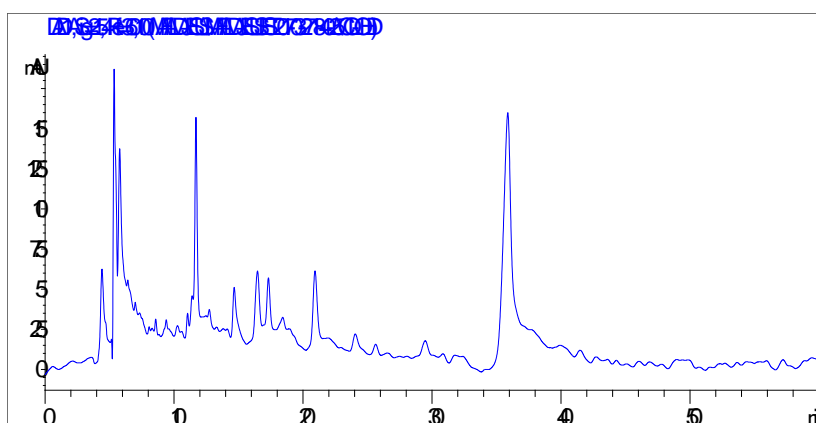
Anexo 1.5 - Cromatograma da fase móvel, constituída por uma mistura de metanol, acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 35:10:55 (v/v), a 215 nm.



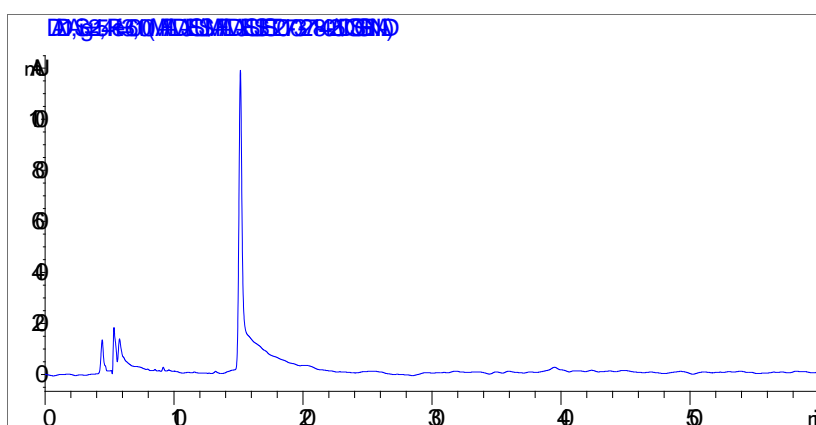
Anexo 1.5 A - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



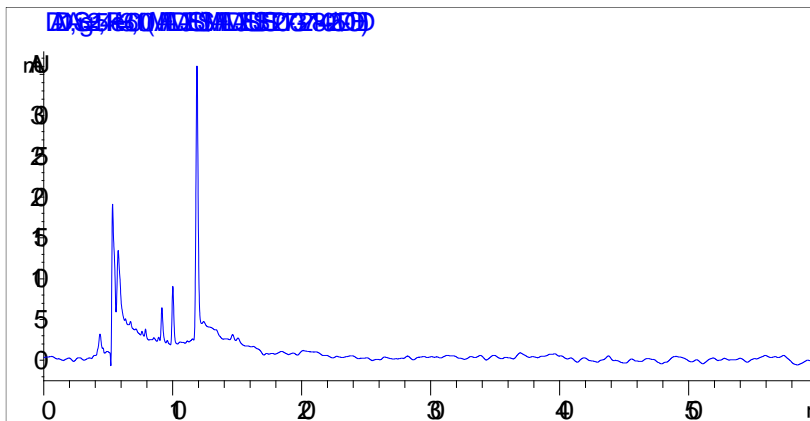
Anexo 1.5 B - Cromatograma do composto 4β-OH-colesterol, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



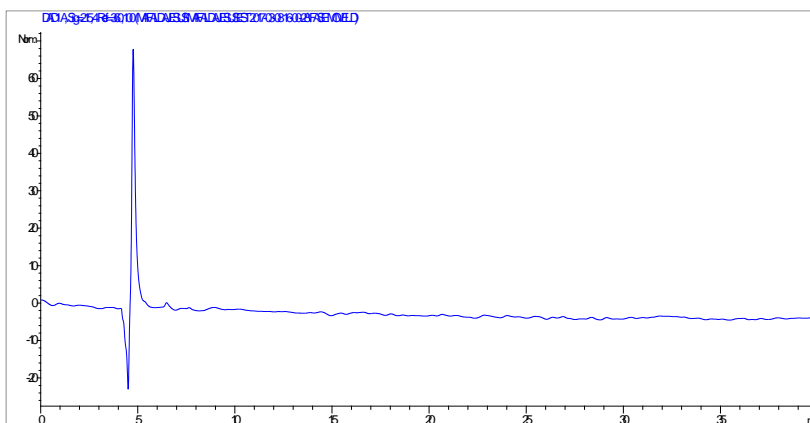
Anexo 1.5 C - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35 µg/mL, a 215 nm.



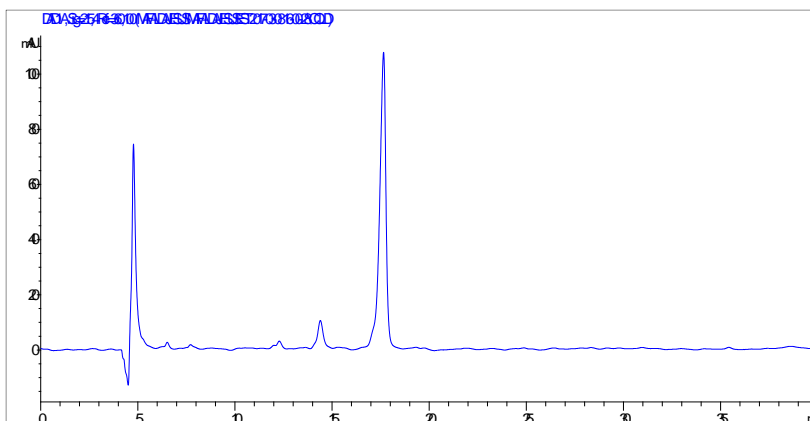
**Anexo 1.5 D** - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-diosgenina, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



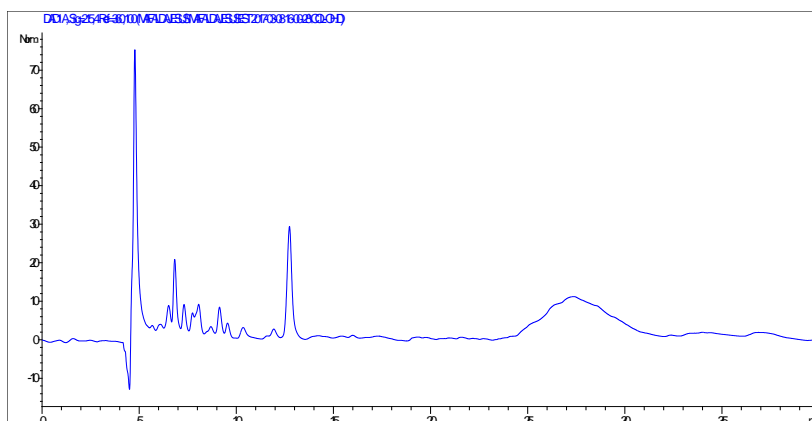
**Anexo 1.6** - Cromatograma da fase móvel, constituída por uma mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 95:5 (v/v), a 215 nm.



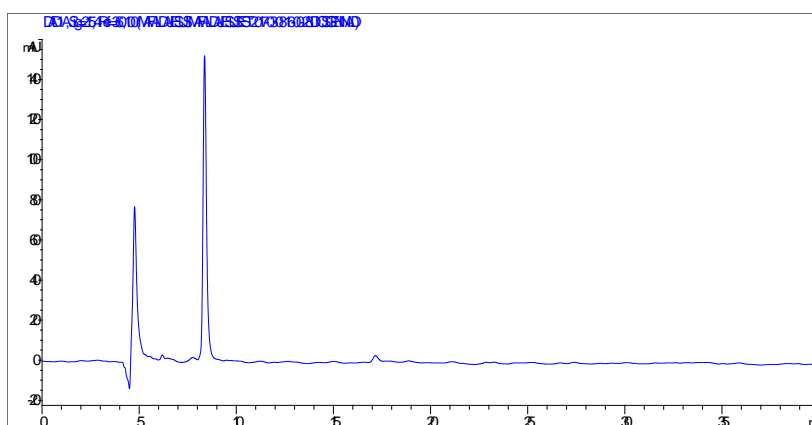
**Anexo 1.6 A** - Cromatograma do composto colesterol, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



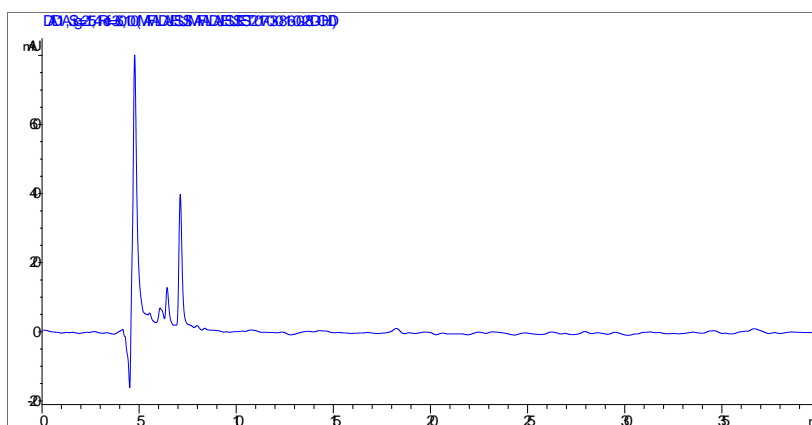
**Anexo 1.6 B** - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-colesterol, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



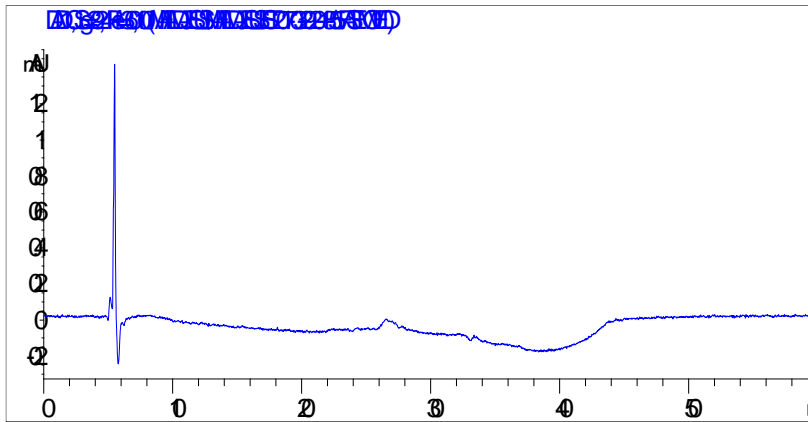
**Anexo 1.6 C** - Cromatograma do composto diosgenina, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



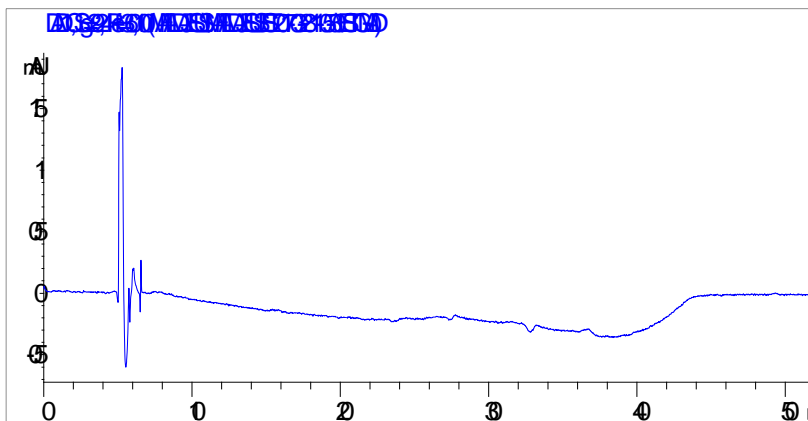
**Anexo 1.6 D** - Cromatograma do composto 4 $\beta$ -OH-diosgenina, na concentração de 35  $\mu$ g/mL, a 215 nm.



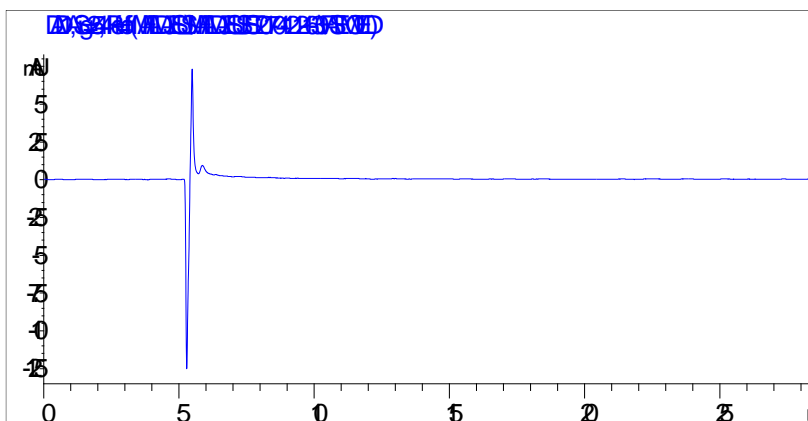
**Anexo 1.7** - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de numa mistura de 0,1% de ácido fórmico em acetonitrilo e 0,1% de ácido fórmico em água numa proporção de 20:80 (v/v), em gradiente, a 292 nm.



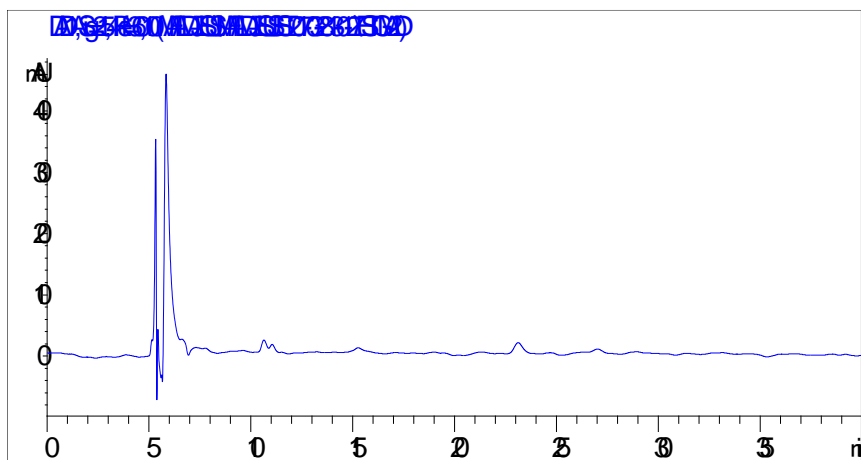
**Anexo 1.7 A** - Cromatograma do composto estigmasterol, na concentração de 35 µg/mL, a 292 nm.



**Anexo 1.8** - Cromatograma da fase móvel constituída por uma mistura de metanol e 0,1% de ácido fórmico em água na proporção de 90:10 (v/v), em modo isocrático, a 215 nm.



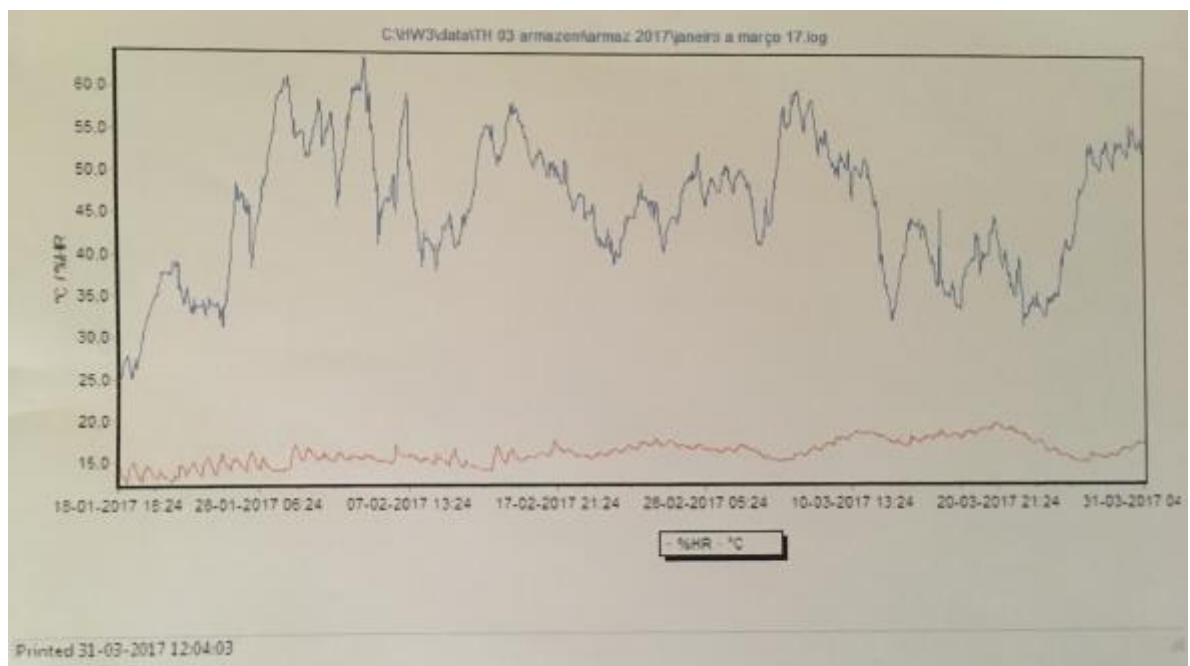
Anexo 1.8 A - Cromatograma do composto estigmasterol, na concentração de 35  $\mu\text{g/mL}$ , a 215 nm.




**Anexo 2.1 - Termohigrómetro.**



**Anexo 2.2 - Gráfico correspondente ao controlo da temperatura e humidade do armazém da farmácia São Cosme.**



Anexo 2.3 - Ficha de preparação da solução de álcool a 70° boricado à saturação.



**Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados**

**Medicamento:** Solução de álcool a 70° boricado à saturação

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (ml ou unidades) contém 5 g (ml) de álcool boricado

Forma farmacêutica: solução Data de preparação: 9/2/17

Número do lote: 3/17 Quantidade a preparar: 50 ml

Matérias-primas	Lote n.º	Origem	Farmacopeia	Quantidade para 100 g (ou ml, ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica do Operador e data	Rubrica do Supervisor e data
Álcool Boricado	205/15/17	Quimica		5 g	2,50 g	2,50 g	9/2/17 Hajald	
Álcool a 70%	160551	Plural		95 ml	47,5 ml		9/2/17 Hajald	

**Preparação**

	Rubrica do Operador
1. <u>Preparação do manipulado de acordo p/ a técnica n.º 15.</u>	Hajald
2.	
3.	
4.	
5.	
6.	
7.	

**Embalagem**

Tipo de embalagem: Frasco amba-gotas de vidro à mbac

Capacidade do recipiente: 60 ml

Material de embalagem	N.º do lote	Origem
<u>vidro em amba</u>		Plural

Operador: Hajald

I.M.P.10.1



Ficha de Preparação de Medicamentos Manipulados

Prazo de utilização e Condições de conservação

Condições de conservação: <i>com seu ao abrigo da luz, à temperatura ambiente. Manter a embalagem fechada</i>	Operador: <i>Hajalda</i>
Prazo de utilização: <i>2 meses, válido até 9/4/17</i>	Operador: <i>Hajalda</i>

Verificação

ENSAIO	ESPECIFICAÇÃO	RESULTADO	Rubrica do Operador
<i>instauração organoléptica</i>	<i>solução límpida</i>	<i>conforme</i>	<i>Hajalda</i>

Aprovado  Rejeitado

Supervisor: \_\_\_\_\_ *9/2/17*

Nome, morada e telefone do doente

--

Nome do prescritor

--

Anotações

--



**Anexo 3.1 - Kardex - Equipamento semiautomatizado.**



**Anexo 3.2 - FDS - Equipamento automatizado.**



**Anexo 3.3 - Anexo X: modelo de requisição de Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos,**  
publicado pela Portaria 981/98, de 8 de junho.

## ANEXO X<sup>B</sup>

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

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código

SERVIÇO   
SALA

Medicamento (D.C.I.)	Forma Farmacêutica	Dosagem	Código
----------------------	--------------------	---------	--------

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

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

Anexo 3.4 - Ficha de requisição, distribuição e administração de Medicamentos Hemoderivados (via farmácia).

Número de série \_\_\_\_\_

VIAFARMÁCIA

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

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_ 1 | | | | |

Médico _____ <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. _____ ou Vinteira _____  Assinatura _____  Data ____ / ____ / ____	<b>Identificação do doente</b> <i>(nome, N.º de processo, n.º de leito do SPS)</i>    <i>Apur alguns procedimentos, obrigatório exibir, de acordo com o estabelecido, com o número do doente, quando as entidades se qualificar.</i>	<b>Quadro A</b>
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)</b>		
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacéutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____	<b>Quadro B</b>	

REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____			(*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)		Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/fornecedor		N.º Let. INFARMED
Enviado ____ / ____ / ____ Farmacêutico _____			N.º Mec. _____		

(\*) Excepcionalmente, a Plasma Fresca Congelada Inativada poderá ser distribuída e ser registada e arquivada no serviço de imunohemoterapia

Recebido \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Serviço requerente \_\_\_\_\_ 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 inativado, 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 3.5 - Ficha de requisição, distribuição e administração de Medicamentos Hemoderivados (via serviço).

Número de série \_\_\_\_\_

VIASERVIÇO

**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
**REQUISIÇÃO / DISTRIBUIÇÃO / ADMINISTRAÇÃO**  
*(Incluir no processo clínico do doente)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_ SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico <i>(Nome legível)</i>  N.º Mec. ou Vinham  Assinatura _____  Data / /	Identificação do doente (nome, BI, n.º de processo, n.º de unidade de CUC)   Após a para a análise, o gráfico ou outro, o doente deve ser colocado, com identificação do doente, quanto à unidade requisição.	Quadro A
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)</b>		Quadro B
Hemoderivado <i>(Nome, forma farmacéutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____		Duração do tratamento _____

<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º _____ (A preencher pelos Serviços Farmacéuticos)</b>				Quadro C
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/fornecedor	N.º Cer. IZ/ANMEL
Enviado / /	Farmacêutico _____	N.º Mec. _____		

(\*) Em caso de envio a Unidade Central, a requisição distribuída poderá ser distribuída a ser exigida e entregue pelo serviço de laboratório de terapia

Recebido / / Serviço requisitante: \_\_\_\_\_ N.º Mec. \_\_\_\_\_  
*(Assinatura)*

<b>REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO (A preencher pelo enfermeiro responsável pela administração(**))</b>				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/ou não de acordo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacéuticos. No quadro D será lavada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico)

**Anexo 3.6 - Preparação de fórmulas magistrais não estéreis: suspensão de nistatina.**





**Anexo 3.7 - Protocolos referentes à preparação de citotóxicos, na área de farmacotecnia, durante o período de estágio.**

<i>Serviço</i>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Protocolo</b>	<b>Periodicidade</b>	<b>Pré-Medicação</b>	<b>Fármacos</b>
<b>Quimioterapia</b>	Neoplasia do reto	Reto (5-FU perfusão contínua)	7 dias	-	Fluorouracilo (1575mg/m <sup>2</sup> )
	Neoplasia Colorretal	Gramont	14 dias	Lorazepam 1mg Metoclopramida 10mg iv	Fluorouracilo (400mg/m <sup>2</sup> ) - infusão Fluorouracilo (2400mg/m <sup>2</sup> ) - bólus
	Neoplasia da Próstata Metastizada	Carboplatina/Etoposido	21 dias	Dexametasona 10mg iv Ondasetron 8mg iv Hidroxizina 25mg Ranitidina 50mg iv	Carboplatina (5AUC) Etoposido (100mg/m <sup>2</sup> )
	Neoplasia benigna do pâncreas expeto ilhotas de langerhans	Gemcap - Paleativo	21 dias	Dexametasona 5mg iv Metoclopramida 10 mg iv	Gencitabina (1000mg/m <sup>2</sup> ) Capecitabina (1300 mg/m <sup>2</sup> )
	Carcinoma do colon metastizado	Bevacizumab+FOLFIRI	14 dias	Dexametasona 10mg iv Ondasetron 8mg iv Atropina 0.25mg subcutâneo	Bevacizumab Irinotecano (180mg/m <sup>2</sup> ) Levofolinato disódico (200mg/m <sup>2</sup> ) Fluorouracilo (400mg/m <sup>2</sup> ) - infusão Fluorouracilo (2400mg/m <sup>2</sup> ) - bólus

	Doença do Pâncreas NCOP	FOLFIRINOX	14 dias	Fosaprepitant iv Dexametasona 8mg iv Gluconato de cálcio iv Sulfato de Magnésio iv Atropina 0.25 mg subcutâneo Furosemida 20mg iv	Oxaliplatina (85mg/m <sup>2</sup> ) Irinotecano (180mg/m <sup>2</sup> ) Levofolinato dissódico (200mg/m <sup>2</sup> ) Fluorouracilo (400mg/m <sup>2</sup> ) - infusão Fluorouracilo (2400mg/m <sup>2</sup> ) - bólus
	Carcinoma do Colon Metastizado	FOLFLIRI	14 dias	Lorazepam 1mg oral Atropina 0.3 mg subcutâneo Ranitidina 50 mg iv Dexametasona 8mg iv Ondansetrom 8 mg iv	Irinotecano (180mg/m <sup>2</sup> ) Levofolinato dissódico (200mg/m <sup>2</sup> ) Fluorouracilo (400mg/m <sup>2</sup> ) - infusão Fluorouracilo (2400mg/m <sup>2</sup> ) - bólus
<b>Oftalmologia</b>	Edema da Mácula	Bevacizumab	≥4 semanas	-	Bevacizumab (2mg/0,08mL)
<b>Pneumologia</b>	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Topotecano (4mg/m <sup>2</sup> )	28 dias	Dexametasona 10mg iv Ondasetron 8mg iv Hidroxizina 50mg Ranitidina 50mg iv	Topotecano (4mg/m <sup>2</sup> )
	Adenocarcinoma do pumão - estadio IV	Pemetrexedo/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10mg iv Ondasetron 8mg iv	Pemetrexedo (500mg/m <sup>2</sup> ) Carboplatina (5AUC)
	Mieloma múltiplo	Cybord	28 dias	Dexametasona 50mg iv Ciclofosfamida 500mg	Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )
	Síndrome Mielodisplásico	Azacitidina (75mg/m <sup>2</sup> )	28 dias	Ondasetron 8mg iv	Azacitidina (75mg/m <sup>2</sup> )

<b>Hematologia</b>	Linfoma não Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2mg iv Paracetamol 1000mg iv Metilprednisolona 125mg iv Ondasetrom 8mg iv Ranitidina 300mg oral	Rituximab (375mg/m <sup>2</sup> ) Ciclofosfamida (750mg/m <sup>2</sup> ) Doxorrubicina (50mg/m <sup>2</sup> ) Vincristina (1.4mg/m <sup>2</sup> )
	Mieloma múltiplo (sem menção de remissão)	Vel dex	35 dias	Dexametasona 25mg iv	Bortezomib (1.3 mg/m <sup>2</sup> )

**Anexo 3.8 - Ficha de notificação de suspeita de reações adversas a medicamentos por profissionais de saúde (frente).**

 <b>GOVERNO DE PORTUGAL</b> <small>MINISTÉRIO DA SAÚDE</small>		<b>SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILÂNCIA</b> <b>Notificação de Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos</b> <b>Profissionais de Saúde</b>			 <b>infarmed</b> <small>Autarquia Nacional de Medicamentos e Produtos de Saúde I.P.</small>	
Notifique sempre que suspeitar de uma reação adversa					<b>CONFIDENCIAL</b>	
<b>A. Reação adversa a medicamento (RAM)</b>						
Descrição	Data início <sup>1</sup>	Data fim	Duração RAM se < 1 dia			
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
	__/__/__	__/__/__	h	min		
Considera a reação adversa (ou o caso, se mais do que uma reação) <sup>2</sup> grave? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Se sim, porque considera grave? <input type="checkbox"/> Resultou em morte __/__/__ <input type="checkbox"/> Resultou em incapacidade significativa (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Colocou a vida em risco <input type="checkbox"/> Causou anomalias congénitas <input type="checkbox"/> Motivou ou prolongou internamento <input type="checkbox"/> Outra <sup>3</sup> (especifique em F.)						
Tratamento da reação adversa: _____						
<b>B. Medicamento(s) suspeito(s)</b>						
Nome de marca	Lote	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim
#1						
#2						
O medicamento foi suspenso devido à reação <input type="checkbox"/> A reação melhorou após suspensão <input type="checkbox"/> Ou manteve-se <input type="checkbox"/> Houve redução da posologia (especifique em F.) <input type="checkbox"/> Suspeita de interação <sup>4</sup> entre medicamentos (especificar em F.) <input type="checkbox"/> O mesmo fármaco foi reintroduzido <input type="checkbox"/> Ocorreu reação adversa idêntica quando da reintrodução <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores ao mesmo fármaco <input type="checkbox"/> São conhecidas reações anteriores a outros fármacos <input type="checkbox"/>						
Considera a relação casual: <input type="checkbox"/> Definitiva (certa) <input type="checkbox"/> Provável <input type="checkbox"/> Possível <input type="checkbox"/> Improvável						
<b>C. Medicamentos concomitantes, incluindo automedicação (e outro tipo de produtos)</b>						
Nome de marca	Dose diária	Via adm.	Indicação terapêutica	Data início	Data fim	
#3						
#4						
#5						
#6						
#7						
<b>D. Doente</b>						
Iniciais do nome	<input type="checkbox"/> Feminino <input type="checkbox"/> Masculino	Peso	Kg	Altura	cm	
Data de nascimento	__/__/__	Ou idade à data da ocorrência da(s) RAM(s) _____				
Como evoluiu o doente em relação à(s) RAM(s)?						
<input type="checkbox"/> Cura	<input type="checkbox"/> Em recuperação	<input type="checkbox"/> Persiste sem recuperação	<input type="checkbox"/> Morte sem relação com a reação			
<input type="checkbox"/> Cura com sequelas	<input type="checkbox"/> Desconhecida	<input type="checkbox"/> Morte com possível relação com a reação				
<b>E. Profissional de saúde</b>						
Nome _____						
Profissão _____			Especialidade _____			
Local de trabalho _____						
Contactos <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Telefone/Telemóvel _____ <input type="checkbox"/> e-mail _____						
Data __/__/__ Assinatura _____						

Anexo 3.9 - Pictogramas em uso, no CHCB, na classificação dos citotóxicos injetáveis, em função da sua agressividade tecidual (vesicante, irritante e não agressivo, respetivamente).



**Anexo 3.10 - Objetivos e indicadores de qualidade das áreas integrantes dos Serviços Farmacêuticos.**

Área/Secção	Objetivos de Qualidade	Indicadores de Qualidade
<b>Geral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar o número de comunicações (orais e posters);</li> <li>- Monitorizar o registo de intervenções farmacêuticas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliar a Satisfação dos colaboradores;</li> <li>- Avaliar a satisfação dos clientes internos (médicos e enfermeiros);</li> <li>- Avaliar a satisfação dos utentes de ambulatório;</li> <li>- Garantir a realização de uma formação a todos os colaboradores dos SF.</li> </ul>
<b>Aquisição</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar o número de pedidos urgentes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar o número de roturas de medicamentos.</li> </ul>
<b>Conferência e armazenamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar a taxa de abate de medicamentos;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar o número de regularizações efetuadas - armazém 10;</li> <li>- Monitorizar em valor as intervenções realizadas, para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado;</li> <li>- Monitorizar o número de artigos, detetados em armazém, cuja validade termina dentro de 4 meses;</li> <li>- Monitorizar o número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.</li> </ul>
<b>Gases Medicinais</b>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar as não conformidades no armazenamento;</li> <li>- Monitorizar a imputação mensal dos consumos referentes aos gases medicinais.</li> </ul>
<b>Ensaio Clínicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar os registos de cedência com o stock físico de todos os ensaios clínicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Avaliar a adesão à terapêutica.</li> </ul>

<p><b>Informação de medicamentos</b></p>	<p>-Monitorizar o registo das informações cedidas.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contabilizar o tempo de resposta às questões.</li> <li>- Monitorizar o número de publicações da Newsletter dos Serviços Farmacêuticos.</li> </ul>
<p><b>Farmacotecnia</b></p>	<p>- Monitorizar o tempo de preparação e entrega de citotóxicos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monitorizar o número de regularizações efetuadas - armazém 13 mais armazém 10 respeitantes à farmacotecnia;</li> <li>- Monitorizar em valor, o aproveitamento das alíquotas sobrantes dos tratamentos preparados;</li> <li>- Monitorizar o ar ativo da câmara de fluxo de ar vertical;</li> <li>- Monitorizar o controlo microbiológico da superfície da câmara vertical;</li> <li>- Monitorizar o controlo microbiológico do produto estéril (câmara vertical);</li> <li>- Monitorizar o ar ativo da câmara de fluxo de ar horizontal;</li> <li>- Monitorizar o controlo microbiológico da superfície da câmara horizontal;</li> <li>- Monitorizar o controlo microbiológico do produto estéril (câmara horizontal);</li> <li>-Monitorizar o controlo de qualidade/microbiológico dos manipulados;</li> <li>- Monitorizar as não conformidades na inserção de dados para carregamento da FDS;</li> <li>-Monitorizar as não conformidades na manga de FDS;</li> <li>- Monitorizar o número de discrepâncias de <i>stock</i> na FDS, no carregamento;</li> <li>- Monitorizar as não conformidades na reembalagem (máquina semiautomática).</li> </ul>

<b>Distribuição por níveis</b>	- Monitorizar as visitas dos TDTs aos serviços clínicos de acordo com o procedimento CHCB.PO.FARM.11.	-Monitorizar o número de reclamações na distribuição por níveis; - Monitorizar o número de intervenções com objetivo de controlar os <i>stocks</i> na distribuição assegurada pelos SF.
<b>Distribuição em ambulatório</b>	-Monitorizar o número de regularizações efetuadas - armazém 20.	-Monitorizar o envio mensal do mapa de registo de biológicos para o INFARMED; -Monitorizar a correta imputação aos centros de custo; - Atualizar os folhetos informativos para fornecer ao doente aquando da dispensa.
<b>Distribuição em dose unitária</b>	-Monitorizar o número de erros de medicação distribuída em dose unitária.	-Monitorizar o número de regularizações efetuadas - armazém 12; -Monitorizar o número de não conformidades no armazenamento (armazém 12); -Monitorizar o cumprimento do horário de entrega.
Distribuição por circuitos especiais (estupefacientes e hemoderivados)	-Encerrar trinta circuitos de hemoderivados aleatórios nos serviços clínicos.	-Monitorizar o número de não conformidades na contagem de estupefacientes; -Monitorizar o controlo mensal de estupefacientes nos serviços clínicos; -Monitorizar o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes (Administrativo).
<b>Farmacocinética</b>	-Monitorizar a percentagem de propostas aceites.	-

<b>Farmacovigilância e farmácia clínica</b>	-Monitorizar o acompanhamento das terapêuticas e a interligação com os serviços.	-Monitorizar o número de visitas efetuadas aos serviços sem visita clínica organizada. -Monitorizar o número de fármacos incluídos na farmacovigilância ativa. -Monitorizar o número de doentes com intervenção farmacêutica na reconciliação e medicar melhor.
---	--	---