



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# $\Delta^5$ -esteroides Oxidados em C4 como Fonte de Compostos Potencialmente Bioativos

Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia  
Comunitária e Investigação

**Mafalda Lopes Ferraz**

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

Orientador: Prof. Doutor Samuel Silvestre  
Co-orientador: Mestre Octávio Ferreira

Covilhã, fevereiro de 2020



# Dedicatória

Aos meus pais e à minha irmã.



*“O que dá o verdadeiro sentido ao encontro é a busca, e é preciso andar muito para se alcançar o que está perto.”*

José Saramago



# Agradecimentos

A elaboração e apresentação deste relatório marcam o fim de uma etapa particularmente importante no meu percurso académico e a concretização de um sonho. Foi um caminho longo e com inúmeros desafios, no qual estiveram envolvidas diversas pessoas a quem devo o meu mais sincero agradecimento.

Começo por agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Samuel Silvestre, pela oportunidade que me concedeu de realizar o meu trabalho de Investigação sob a sua sábia orientação, manifestando toda a sua disponibilidade, apoio e compreensão ao longo do tempo dedicado a esta componente. Muito obrigada por todo o otimismo e perseverança com que sempre encarou o decorrer desta investigação e por todos os ensinamentos transmitidos.

Agradeço ao meu co-orientador, Octávio Ferreira, por todo o apoio prestado, toda a paciência que teve ao longo dos vários meses que passei no laboratório e por nunca me deixar desanimar. Foi uma pessoa incansável e a quem devo muito.

Muito obrigada a todos os meus colegas de laboratório e de investigação, em particular ao Pedro Soeiro, ao Miguel Vaz, à Vanessa de Brito, à Sara Meirinho, à Ana Carolina Gonçalves, à Sara Hummeid e à Joana Figueiredo por todo o apoio e por fazerem com que os dias de trabalho no laboratório se tornassem mais leves e divertidos.

Quero ainda agradecer a toda a equipa da Farmácia Oliveirense pela forma como me receberam e acompanharam, em especial ao Dr. Manoel Cerdeira e Sá, proprietário e diretor técnico, pela oportunidade que me concedeu de realizar o meu estágio curricular na farmácia que sempre tão bem nos serviu, a mim e aos meus, desde que me lembro de ser gente.

E porque estes cinco anos não se fizeram unicamente de árduo trabalho, quero agradecer às pessoas que me acompanharam nesta jornada académica de uma forma especial. Obrigada Adriano Costa, por todos os dias e noites de estudo intensivo e por seres a pessoa incrível que és; obrigada Ana Maria Ameixa e Beatriz Dias por se terem revelado duas grandes pessoas sempre dispostas a ajudar e por todas as aventuras que tive a oportunidade de partilhar convosco; obrigada especialmente a ti, Bruna Martins, por tudo o que passámos juntas e por te teres tornado o meu braço direito não só a nível académico, mas sobretudo a nível pessoal. Aos meus amigos que, não tendo sido parte integrante do ambiente académico, permaneceram nos momentos difíceis e me apoiaram constantemente, lembrando-me de que um dia todo o esforço seria recompensado. Sobretudo a ti, Jéssica Ferreira, o meu mais sincero obrigada por teres sido incansável ao longo de todos estes anos, por estares sempre lá para mim nos bons e maus momentos e por todas as palavras de apoio que me ajudaram a erguer a cabeça e seguir em frente.

Agradeço à minha família que acompanhou o meu percurso e foi deixando as suas palavras de incentivo ao longo desta jornada, em particular ao meu pai pelo carinho e apoio constantes e por ter permitido a concretização deste grande objetivo. Obrigada à minha irmã por ser sempre o meu maior pilar, a pessoa que me chama à razão e me coloca no rumo certo quando tendo a desviar-me dele, quem sempre acreditou em mim e nunca me deixou desistir. Sem ti

nada disto seria possível. Obrigada por tudo! Quero agradecer, também, ao meu cunhado pelo apoio e motivação constantes.

Por último agradeço à pessoa que, tendo partido demasiado cedo, sempre foi a minha maior motivação para continuar esta caminhada, apesar de todas as adversidades. Fiz questão de cumprir aquele que sei que era o seu maior desejo em relação ao meu futuro e estou orgulhosa de estar a dois passos de o conseguir. Obrigada pela forma como nos educaste e por todos os valores que nos transmitiste, pois fizeram de mim a pessoa que sou hoje e trouxeram-me até aqui. Por tudo, obrigada mãe!







## Resumo

Este Relatório de Estágio foi elaborado no âmbito da unidade curricular (UC) “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF). Esta UC encontra-se dividida em duas componentes, Investigação e Estágio Curricular, pelo que será esta a divisão estrutural adotada, correspondendo o Capítulo 1 à componente de Investigação e o Capítulo 2 à componente de Estágio Curricular em Farmácia Comunitária.

A componente de investigação foi desenvolvida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), na área de síntese química aplicada a moléculas esteroides. Os esteroides são compostos amplamente estudados e com inúmeras aplicações biológicas nos mais variados setores da fisiopatologia. Alguns têm, inclusive, demonstrado grande potencial ao nível da inibição da proliferação celular, abrindo caminho para possíveis avanços no combate a uma das patologias mais mortais da atualidade, o cancro. É com base nestes dados que se considerou a importância de investigar compostos estruturalmente semelhantes às moléculas com atividade citotóxica conhecida, explorando métodos que permitam e otimizem a sua síntese e partindo depois para a sua avaliação biológica. O desafio deste trabalho de investigação foi a síntese de  $\Delta^5$ -esteroides oxidados em C4, que a avaliar pelos dados publicados na literatura parecem ser moléculas bastante promissoras. Foram testadas várias condições reacionais com vista à obtenção destes compostos, recorrendo essencialmente a reações de oxidação alílica e de acetilação. A exploração das várias condições iniciou-se utilizando o colesterol como composto de partida. Posteriormente, as condições que originaram melhores resultados foram aplicadas a outros substratos, nomeadamente a diosgenina e o estigmasterol. Os compostos obtidos foram avaliados através de um ensaio de citotoxicidade em fibroblastos humanos provenientes da derme de um indivíduo adulto, com o objetivo de analisar a sua influência na viabilidade celular.

O estágio curricular decorreu entre 16 de setembro de 2019 e 24 de janeiro de 2020 na Farmácia Oliveirense, localizada em Oliveira de Frades, um dos concelhos do distrito de Viseu. No segundo capítulo deste relatório é descrito o funcionamento geral de uma farmácia comunitária e são abordadas diversas temáticas essenciais relacionadas com a prática farmacêutica, bem como a legislação que regula o exercício desta profissão. São ainda apresentadas as diversas atividades desenvolvidas durante este período.

## Palavras-chave

Esteroides; Oxidação Alílica; Citotoxicidade; Farmácia Comunitária



# Abstract

This Internship Report was written within the scope of the curricular unit "Internship" of the Integrated Master's in Pharmaceutical Sciences (IMPC). This curricular unit is divided into two components, Research and Curricular Internship, so this will be the adopted structural division, being Chapter 1 about the Research component and Chapter 2 about the Curricular Internship component in Community Pharmacy.

The research component was developed at the University of Beira Interior's Health Sciences Research Center on chemical synthesis applied to steroid molecules. Steroids are widely studied compounds having numerous biological applications in several areas of pathophysiology. Some have even shown great potential in terms of inhibiting cell proliferation, paving the way for possible advances in combating one of the nowadays' most deadly pathologies, cancer. Based on these data, it was considered the importance of investigating structurally similar compounds to molecules with known cytotoxic activity, exploring methods that allow and optimize their synthesis and then go on to their biological evaluation. The challenge of this research was the synthesis of  $\Delta^5$ -oxidized steroids in C4, which according to the literature's data seems to be very promising molecules. Different reaction conditions were tested in order to obtain these compounds, essentially using allyl oxidation and acetylation reactions. The reaction conditions' evaluation began using cholesterol as the starting compound. Subsequently, the best conditions were applied to other substrates, namely diosgenin and stigmasterol. The synthesized compounds were evaluated using a cytotoxicity assay on fibroblast cells from the dermis of an adult individual, aiming the analysis of their influence on cell viability.

The curricular internship took place between September 16, 2019 and January 24, 2020 at Farmácia Oliveirense, located in Oliveira de Frades, a small village belonging to the Viseu district. In the second chapter of this report, the general functioning of a community pharmacy is described and several essential themes related to pharmaceutical practice are addressed, as well as the legislation that regulates this profession. The activities developed during this period are also reported.

## Keywords

Steroids, Allylic Oxidation; Cytotoxicity; Community Pharmacy



# Índice

Capítulo 1 - Investigação .....	1
1. Introdução .....	1
1.1. Esteroides .....	1
1.1.1. Generalidades Estruturais .....	1
1.1.2. Propriedades Físico-químicas .....	3
1.2. Biossíntese e Relevância Fisiopatológica e Farmacológica .....	3
1.2.1. Biossíntese .....	3
1.2.2. Classificação e Relevância Fisiopatológica e Farmacológica .....	4
1.3. Esteroides Oxidados em C4 .....	7
2. Objetivos .....	18
3. Parte Experimental .....	18
3.1. Síntese Química .....	18
3.1.1. Materiais, Reagentes e Equipamentos .....	18
3.1.2. Síntese Química .....	20
3.1.2.1. Reação de Acetilação .....	20
3.1.2.1.1. Acetilação do Colesterol .....	20
3.1.2.1.2. Acetilação do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol) .....	21
3.1.2.1.3. Acetilação da 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina .....	22
3.1.2.1.4. Acetilação do 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol .....	23
3.1.2.2. Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação .....	24
3.1.2.2.1. 4 $\beta$ -hidroxilação do Colesterol .....	24
3.1.2.2.2. 4 $\beta$ -hidroxilação do Acetato de Colesterilo .....	25
3.1.2.2.3. 4 $\beta$ -hidroxilação da Diosgenina .....	26
3.1.2.2.4. 4 $\beta$ -hidroxilação do Estigmasterol .....	27
3.1.2.3. Obtenção de 4-oxoesteroides .....	28
3.1.2.3.1. Oxidação Alílica do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol) com NaClO <sub>2</sub> , utilizando um catalisador orgânico (NHPI) .....	28
3.1.2.3.2. Oxidação Alílica do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo com NaClO <sub>2</sub> , utilizando um catalisador orgânico (NHPI) .....	29
3.1.2.3.4. Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo com NMO/TPAP: ..	30
3.1.2.3.5. Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina com NMO/TPAP: .....	31
3.1.2.3.6. Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol com NMO/TPAP: .....	32
3.2. Avaliação Biológica .....	32
3.2.1. Culturas Celulares .....	32
3.2.2. Preparação e Armazenamento das Soluções de Compostos .....	33

3.2.3. Tratamento das células com os compostos .....	33
3.2.4. Ensaio de MTT .....	33
4. Resultados e Discussão .....	34
4.1. Síntese Química.....	34
4.2. Avaliação Biológica.....	38
5. Conclusões e Perspetivas Futuras .....	42
6. Referências Bibliográficas .....	43
<b>Capítulo 2 - Estágio em Farmácia Comunitária.....</b>	<b>46</b>
1. Introdução.....	46
2. Farmácia Oliveirense .....	47
2.1. Localização .....	47
2.2. Horário .....	47
2.3. Caracterização do Espaço.....	47
2.3.1. Espaço Exterior .....	48
2.3.2. Espaço Interior .....	48
2.4. Recursos Humanos .....	49
2.5. Equipamentos e Recursos Informáticos.....	50
2.6. Cartão Saúde .....	50
3. Informação e Documentação Científica .....	51
4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde .....	52
4.1. Conceitos Relevantes .....	52
4.2. Sistemas de Classificação .....	53
4.2.1. Classificação ATC .....	53
4.2.2. Classificação Farmacoterapêutica.....	54
4.2.3. Classificação por Forma Farmacêutica .....	54
5. Aprovisionamento e Armazenamento.....	55
5.1. Critérios para a seleção de fornecedores .....	55
5.2. Definição de <i>Stocks</i> .....	56
5.3. Encomendas .....	57
5.4. Preços e Margens Legais .....	58
5.5. Devoluções .....	59
5.6. Armazenamento .....	59
5.6.1. Zona de Livre Acesso ao Público .....	60
5.6.2. Lineares Atrás do Balcão .....	60
5.6.3. <i>Back-office</i> .....	61
5.6.4. Armazém .....	62
5.7. Controlo de Prazos de Validade .....	62
5.8. Controlo de Temperatura e Humidade .....	63
6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento .....	63
6.1. Atendimento .....	64
6.2. Farmacovigilância .....	64



6.3. Medicamentos Fora de Uso - VALORMED .....	66
7. Dispensa de Medicamentos .....	66
7.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica .....	67
7.1.1. Tipos de Receitas Médicas .....	67
7.1.2. Análise e Validação da Receita Médica .....	71
7.1.3. Regimes de Comparticipação .....	72
7.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica .....	74
7.3. Medicamentos Genéricos.....	74
7.4. Medicamentos de Uso Veterinário.....	75
7.5. Falência do Sistema Informático no Momento da Dispensa .....	76
7.6. Automedicação .....	76
8. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde .....	77
8.1. Produtos de Dermofarmácia, Cosmética e Higiene.....	77
8.2. Fitoterapia e Suplementos Alimentares .....	77
8.3. Dispositivos Médicos .....	78
9. Preparação de Medicamentos .....	78
9.1. Matérias-primas.....	78
9.2. Manipulação .....	79
9.3. Acondicionamento e Rotulagem .....	80
9.4. Controlo de Qualidade.....	80
9.5. Cálculo do Preço de Manipulados.....	81
9.6. Regimes de Comparticipação de Manipulados.....	81
9.7. Preparações Extemporâneas .....	82
10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia.....	82
10.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Medição da Pressão Arterial .....	83
10.2. Determinação de Parâmetros Antropométricos .....	84
10.3. Administração de Injetáveis .....	84
10.4. Aconselhamento Podológico .....	84
10.5. Aconselhamento Nutricional .....	84
11. Contabilidade e Gestão.....	85
11.1. Verificação e Processamento do Receituário .....	85
11.2. Gestão de Documentação Relativa a MEP e Benzodiazepinas.....	86
12. Outras Atividades Desenvolvidas ao Longo do Estágio .....	87
13. Conclusão .....	88
14. Referências Bibliográficas.....	89
<b>Anexos.....</b>	<b>92</b>



# Lista de Figuras

<b>Figura 1.1</b> - Núcleo base dos esteroides - série gonano (adaptado de (2)).	<b>1</b>
<b>Figura 1.2</b> - Estrutura química de duas hormonas sexuais esteroides: testosterona e progesterona.	<b>6</b>
<b>Figura 1.3</b> - Etapas da síntese idealizada.	<b>34</b>
<b>Figura 1.4</b> - Placa de 96- <i>multiwells</i> representativa do ensaio de MTT após dissolução dos cristais de formazano em DMSO.	<b>41</b>



# Lista de Esquemas

Esquema 1.1 - Biossíntese de esteroides a nível endógeno a partir do colesterol (adaptado de (3)).	4
Esquema 1.2 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação do benzoato de colesterilo descrita por Lockley <i>et al.</i> (13).	8
Esquema 1.3 - Mecanismo proposto por Ma & Choi para a 4 $\beta$ -hidroxilação de esteroides (adaptado de (12)).	8
Esquema 1.4 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação desenvolvida por Turley <i>et al.</i> (15) de acordo com o método descrito por Shibuya <i>et al.</i> (16)	9
Esquema 1.5 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação desenvolvida por Turley <i>et al.</i> (15) de acordo com o método descrito por Marquet <i>et al.</i> (14)	10
Esquema 1.6 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação desenvolvida por Turley <i>et al.</i> (15) de acordo com o método descrito por Poza <i>et al.</i> (17)	10
Esquema 1.7 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação descrita por Ghosh <i>et al.</i> (18).	11
Esquema 1.8 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação descrita por Kawamoto <i>et al.</i> (9).	11
Esquema 1.9 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação descrita por Nury <i>et al.</i> (7).	12
Esquema 1.10 - Mecanismo sugerido por Barton <i>et al.</i> para a oxidação alílica de alcenos utilizando anidrido 2-piridoselenínico (adaptado de (19)).	12
Esquema 1.11 - Reação de oxidação de álcoois com estereoquímica $\alpha$ a cetonas descrita por Glotter <i>et al.</i> , utilizando o reagente de Jones (20).	13
Esquema 1.12 - Reação de oxidação de álcoois com estereoquímica $\beta$ a cetonas descrita por Glotter <i>et al.</i> , utilizando o reagente de Jones (20).	14
Esquema 1.13 - Reação de oxidação de álcoois a cetonas, independentemente da sua estereoquímica, descrita por Glotter <i>et al.</i> , utilizando CrO <sub>3</sub> /Piridina (20).	14
Esquema 1.14 - Reação de oxidação do álcool a cetona, descrita por Vilorio <i>et al.</i> , utilizando o reagente de Jones (21).	15
Esquema 1.15 - Reação de oxidação de álcoois a cetonas descrita por Viger <i>et al.</i> (14).	15
Esquema 1.16 - Reação de oxidação de álcoois a cetonas descrita por Nury <i>et al.</i> (7).	16
Esquema 1.17 - Método indireto para a obtenção de 4-oxoesteroides descrito por Petrow <i>et al.</i> (23).	16
Esquema 1.18 - Reação de síntese direta de 4-oxoesteroides descrita por Crich <i>et al.</i> (24).	17
Esquema 1.19 - Reação de síntese direta de 4-oxoesteroides descrita por Mushfiq <i>et al.</i> (25).	17
Esquema 1.20 - Síntese do acetato de colesterilo (C1).	20
Esquema 1.21 - Síntese do acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (C2).	21
Esquema 1.22 - Síntese do acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C6).	22
Esquema 1.23 - Síntese do acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C8).	23

<b>Esquema 1.24</b> - Síntese do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol) (C4).	<b>24</b>
<b>Esquema 1.25</b> - Síntese do acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (C2) e do acetato de 6 $\alpha$ -hidroxicolest-4-en-3 $\beta$ -ilo (C3).	<b>25</b>
<b>Esquema 1.26</b> - Síntese da 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C5).	<b>26</b>
<b>Esquema 1.27</b> - Síntese do 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C7).	<b>27</b>
<b>Esquema 1.28</b> - Síntese teórica do 4-oxocolesterol (C12).	<b>28</b>
<b>Esquema 1.29</b> - Síntese do acetato de 4-oxocolesterol (C9).	<b>29</b>
<b>Esquema 1.30</b> - Síntese do acetato de 4-oxocolesterol (C9).	<b>30</b>
<b>Esquema 1.31</b> - Síntese do acetato de 4-oxodiosgenina (C10).	<b>31</b>
<b>Esquema 1.32</b> - Síntese teórica do acetato de 4-oxoestigmasterol.	<b>32</b>

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1.1</b> - Séries de esteroides mais comuns e cadeias laterais que as caracterizam.	<b>2</b>
<b>Tabela 1.2</b> - Resumo da informação relativa às reações desenvolvidas.	<b>37</b>
<b>Tabela 1.3</b> - Estruturas químicas dos compostos avaliados no ensaio de MTT.	<b>39</b>





## Lista de Gráficos

Gráfico 1.1 Resultados do ensaio de MTT relativamente à proliferação das células NHDF 40  
após incubação de 48h com as soluções dos compostos a 30  $\mu\text{M}$ .



# Lista de Siglas, Acrónimos e Símbolos

5-FU	5-fluorouracilo
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AMS	Do inglês <i>Activated Molecular Sieves</i>
ANF	Associação Nacional de Farmácias
ARS	Administração Regional de Saúde
ATC	Do inglês <i>Anatomical, Therapeutic and Chemical</i>
ATCC	Do inglês <i>American Type Culture Collection</i>
CCF	Cromatografia em Camada Fina
CCM-SNS	Centro de Controlo e Monitorização do Serviço Nacional de Saúde
CICS-UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
CTT	Correios de Portugal, S.A.
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDTA	Do inglês <i>Ethylenediamine Tetraacetic Acid</i>
FBS	Do inglês <i>Fetal Bovine Serum</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FO	Farmácia Oliveirense
FPIX	Farmacopeia Portuguesa IX
HR	Humidade Relativa
HTA	Hipertensão Arterial
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
LXR	Do inglês <i>Liver X Receptor</i>
MEP	Medicamentos Estupefacientes ou Psicotrópicos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NHDF	Do inglês <i>Normal Human Dermal Fibroblasts</i>
NHPI	N-hidroxiftalimida

NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PBS	Do inglês <i>Phosphate Buffer Saline</i>
ppm	Partes por Milhão
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reação Adversa a Medicamento(s)
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RECM	Regime Especial de Participação de Medicamentos
RED	Receita Eletrónica Desmaterializada
REM	Receita Eletrónica Materializada
$R_f$	Fator de Retenção
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RSP	Receita Sem Papel
SNS	Serviço Nacional de Saúde
t. a.	Temperatura Ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TPAP	Perrutenato de tetra- <i>n</i> -propilamónio
UC	Unidade Curricular
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância
$\eta$	Rendimento





# Capítulo 1 - Investigação

## 1. Introdução

### 1.1. Esteroides

#### 1.1.1. Generalidades Estruturais

Os esteroides são compostos pertencentes à classe dos lípidos, que foram identificados, nomeadamente, em plantas, animais e fungos. São importantes reguladores biológicos, estando envolvidos em inúmeros processos fisiológicos que ocorrem nos organismos vivos (1).

A estrutura base dos esteroides é caracterizada por um esqueleto carbonado com quatro anéis fundidos, três de seis membros e um de cinco, designado ciclopentanoperidrofenantreno, também conhecido como gonano (Figura 1.1). Os anéis são designados pelas letras A, B, C e D, sendo que a letra D corresponde ao anel de cinco membros (1, 2). Neste sistema de anéis a numeração dos átomos de carbono começa no anel A em C1 e prossegue em torno dos anéis A e B até C10; passa depois para o anel C começando com C11 e serpenteia ao redor dos anéis C e D até C17 (3).

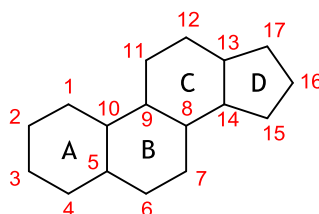


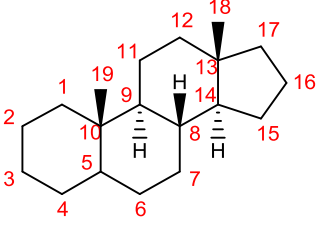
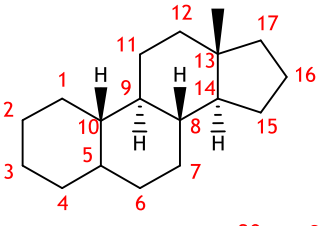
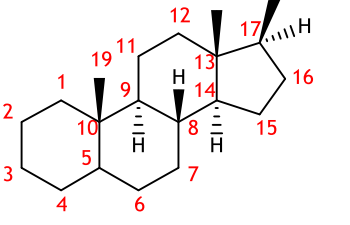
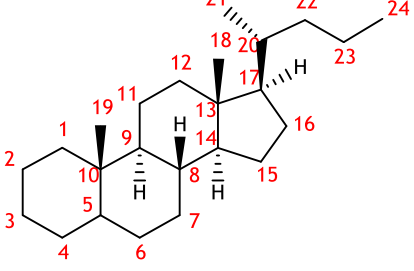
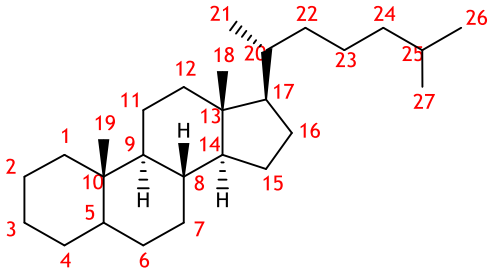
Figura 1.1 - Núcleo base dos esteroides - série gonano (adaptado de (2)).

Na maioria dos esteroides, a este núcleo base encontram-se ligados dois grupos metilo angulares, sendo os respetivos carbonos numerados como C18 (ligado ao C13) e C19 (ligado ao C10), e uma cadeia lateral alquilo variável (R) ligada ao C17, cuja numeração inicia em C20 e termina por ordem sequencial (2, 3).

Os grupos metilo angulares encontram-se acima do plano geral do sistema de anéis pelo que, por convenção, se diz que apresentam configuração  $\beta$ . Os substituintes que se encontrem abaixo do plano geral do sistema de anéis apresentam configuração  $\alpha$  (1, 2).

As diferentes cadeias laterais ligadas ao C17, bem como os dois metilos angulares, determinam as várias subclasses de esteroides existentes. Alguns exemplos relevantes de subclasses de esteroides e os respetivos nomes estão apresentados na Tabela 1.1 (1).

Tabela 1.1 - Séries de esteroides mais comuns e cadeias laterais que as caracterizam.

Cadeia Lateral Ligada ao C17	Estrutura Completa	Nome
- H		Androstano
- H (também com H ligado ao C10 em vez de CH <sub>3</sub> )		Estrano
- CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>		Pregnano
- CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   CH <sub>3</sub>		Colano
- CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CHCH <sub>3</sub>                                        CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>		Colestano

A fusão dos anéis pode ser *cis* ou *trans*. No caso dos esteroides, a fusão dos anéis B,C e C,D é, normalmente, *trans*. A fusão dos anéis A,B tanto pode ser *cis* como *trans*.

A designação *cis* ou *trans* está relacionada com a configuração ( $\alpha$  ou  $\beta$ ) adotada pelos átomos de hidrogénio ou pelos grupos substituintes ligados aos anéis. Por exemplo, quando o átomo de hidrogénio em C5 adota configuração  $\alpha$ , encontrando-se em posição oposta à do grupo metilo angular em C19 ( $\beta$ ), a fusão dos anéis A,B é *trans* (3). Caso ambos apresentem configuração  $\beta$  ou  $\alpha$ , a fusão dos anéis é *cis* (1).



No caso de existir uma dupla ligação, por exemplo, entre as posições 4 e 5 ou 5 e 6, não se pode falar de fusão *cis* ou *trans* entre os anéis A e B. A configuração da cadeia lateral em C17 geralmente é B (3).

Alguns esteroides apresentam um grupo hidroxilo ligado em C3, sendo designados por esteróis. O esterol mais comum é o colesterol, cuja importância biológica será explorada na secção 1.2 (2).

### **1.1.2. Propriedades Físico-químicas**

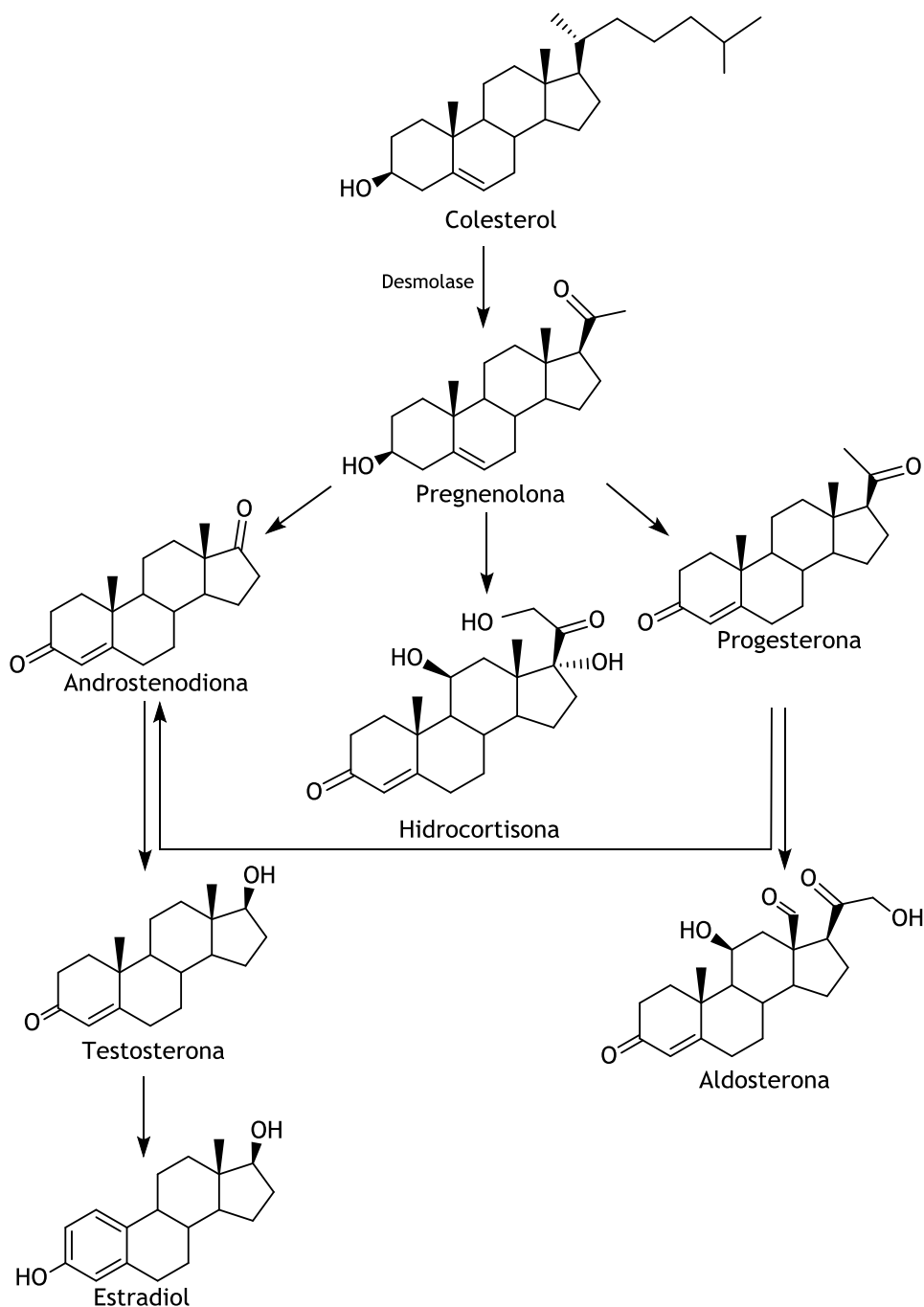
Os esteroides são moléculas bastante lipofílicas devido ao seu esqueleto hidrocarbonado, o que lhes permite atravessar facilmente as membranas celulares. Assim, após serem libertados das células onde são biossintetizados, entram nas células-alvo, onde se ligam a recetores específicos para desempenhar a sua ação biológica. A sua elevada lipofilia faz com que sejam muito solúveis em solventes orgânicos não polares (ex.: éter, clorofórmio, acetona) e, conseqüentemente, têm baixa solubilidade em água e noutros solventes polares. No entanto, a solubilidade em solventes polares aumenta com o aumento do número de grupos hidroxilo ou outros grupos funcionais polares na molécula (2).

## **1.2. Biossíntese e Relevância Fisiopatológica e Farmacológica**

### **1.2.1. Biossíntese**

O colesterol é o esteroide mais abundante no corpo humano e um dos principais precursores na biossíntese de esteroides e sais biliares (4). Para além disso, pode ser encontrado na maioria dos tecidos animais, sendo um elemento estrutural essencial das membranas celulares (2).

O colesterol pode ser obtido através da dieta, no entanto, na sua maioria é biossintetizado no fígado a partir da acetilcoenzima-A por meio de um processo altamente estereosseletivo e complexo, que envolve a formação de dois intermediários principais: o esqualeno e o lanosterol (2, 3). Nas glândulas suprarrenais dá-se a clivagem oxidativa da cadeia lateral do colesterol em C17 para formar a pregnenolona, que serve então de substrato para a biossíntese de diversos esteroides com atividade biológica, nomeadamente, os glucocorticoides, os mineralocorticoides e as hormonas sexuais (3) (Esquema 1.1).



**Esquema 1.1** - Biossíntese de glucocorticoides (ex.: hidrocortisona), mineralocorticoides (ex.: aldosterona) e hormonas sexuais (ex.: testosterona, estradiol e progesterona) a nível endógeno a partir do colesterol (adaptado de (3)).

### 1.2.2. Classificação e Relevância Fisiopatológica e Farmacológica

Os esteroides são habitualmente classificados de acordo com as funções fisiológicas que desempenham, sendo os esteroides anabolizantes, os corticosteroides e os esteroides sexuais as principais classes (2).

Os esteroides anabolizantes, naturais ou sintéticos, interagem com recetores de androgénios para promover o crescimento e divisão celulares, resultando no desenvolvimento

de vários tipos de tecido, principalmente os músculos e os ossos. Alguns exemplos deste tipo de esteroides são a testosterona, a nandrolona e a metandrostenolona (2).

Os corticosteroides são produzidos no córtex da glândula adrenal e podem ser subdivididos em glucocorticoides e mineralocorticoides. Os glucocorticoides (ex.: hidrocortisona) têm a capacidade de, após se ligarem ao seu recetor, regular assim vários aspetos relacionados com o metabolismo e imunidade. Os mineralocorticoides (ex.: aldosterona) desempenham um papel fundamental na manutenção do volume sanguíneo e controlo da excreção renal de eletrólitos (2).

Os esteroides sexuais são produzidos maioritariamente nas glândulas sexuais (testículos no homem, ovários na mulher) (3) e interagem com recetores de androgénios ou de estrogénios, promovendo o desenvolvimento das características sexuais primárias e secundárias e controlando a reprodução. Este grupo de esteroides engloba androgénios (ex.: testosterona), estrogénios (ex.: estradiol) e progestagénios (ex.: progesterona) (2).

Para além das classes mencionadas, existem muitos outros esteroides de elevada relevância biológica, como é o caso dos ácidos biliares, também eles esteroides derivados do colesterol através da sua oxidação e que, graças ao seu carácter anfifílico, desempenham um papel fundamental na digestão das gorduras, atuando como agentes emulsificantes (4).

No entanto, tal como foi referido anteriormente, os esteroides não estão presentes apenas nos animais. Os fitosteróis são esteroides encontrados naturalmente nas plantas (ex.:  $\beta$ -sitosterol) e os ergosteróis são esteroides presentes em fungos (ex.: ergosterol, precursor da vitamina D<sub>2</sub>) (2).

Neste contexto, a diosgenina e o estigmasterol são dois dos fitosteróis com maior relevância para a indústria farmacêutica e em terapêutica, pelo que, tal como o colesterol, foram utilizados como substratos para as reações aqui exploradas.

A diosgenina é uma sapogenina esteroide, encontrada em espécies vegetais como *Dioscorea alata*, *Smilax China* e *Trigonella foenum graecum*. A relevância biológica deste composto prende-se não só com o facto de ser um importante material de partida para a preparação de vários fármacos esteroides, mas também de demonstrar grande potencial no tratamento da inflamação e de patologias como o cancro, a hipercolesterolemia e diversos tipos de infeção (5).

O estigmasterol é um fitosterol que pode ser encontrado em diversas plantas, entre as quais *Croton sublyratus*, *Ficus hirta*, *Eclipta alba* (L.) Hassk, *Eclipta prostrate*, *Parkia speciosa*, *Gypsophila oldhamiana*, *Eucalyptus globules*, *Aralia cordata*, *Emilia sonchifolia*, *Akebia quinata*, *Desmodium styracifolium* e *Heracleum rapula*. Têm sido investigadas as suas potenciais aplicações farmacológicas, por exemplo como antiosteoartrítico, anti-hipercolesterolémico, antitumoral, hipoglicémico, antioxidante e anti-inflamatório (6).

A atividade biológica de um determinado esteroide é altamente dependente da sua estrutura, pelo que, mesmo pequenas variações na estrutura geral da molécula como, por exemplo, a introdução ou remoção de grupos funcionais, podem implicar uma mudança drástica na função desempenhada (3). Este facto pode ser ilustrado pelo exemplo de duas hormonas sexuais amplamente conhecidas: a testosterona e a progesterona. Na Figura 1.2

podemos observar a elevada semelhança estrutural entre as duas moléculas que, no entanto, têm funções bastante distintas no organismo: a testosterona é responsável pelo desenvolvimento do caracteres sexuais secundários masculinos, nomeadamente o aumento da massa muscular, o agravamento da voz ou o crescimento de pelos faciais e corporais; a progesterona é responsável pelo controlo da ovulação em determinadas fases do ciclo menstrual e durante a gravidez (4).

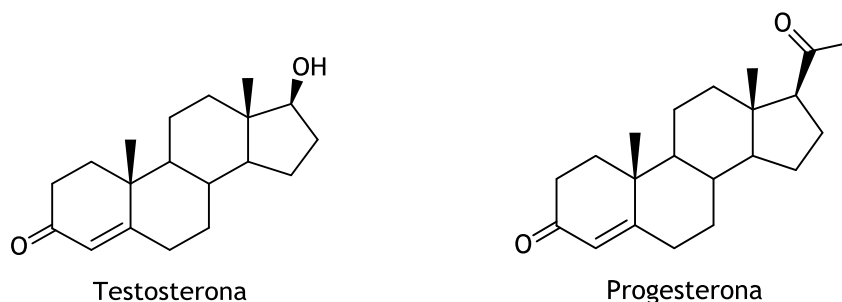


Figura 1.2 - Estrutura química de duas hormonas sexuais esteroides: testosterona e progesterona.

Assim, é de extrema importância uma análise detalhada da estrutura molecular dos esteroides e da sua influência na atividade biológica, ou seja, a avaliação da relação estrutura-atividade de um determinado composto.

Com base na estrutura de diversos esteroides endógenos têm sido desenvolvidos fármacos de natureza esteroide com elevada relevância a nível terapêutico, sobretudo no que diz respeito à atividade anti-inflamatória. No entanto, estudos mais recentes têm vindo a demonstrar a possibilidade de uma nova área de aplicação dos esteroides, especificamente dos oxiesteróis (7). Os oxiesteróis são moléculas obtidas a partir da oxidação do colesterol, quer por meio de reações enzimáticas, quer por auto-oxidação, podendo ainda ser fornecidos pela dieta (7, 8).

Os oxiesteróis produzidos através de reações enzimáticas podem ser divididos em dois grupos principais: os derivados hidroxilados na cadeia lateral, como o 25-hidroxicolesterol e o 27-hidroxicolesterol, e os derivados oxidados no núcleo esteroide, nomeadamente o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol e o 7 $\alpha$ -hidroxicolesterol. A oxidação não enzimática do colesterol ocorre sobretudo no anel B do núcleo esteroide, particularmente na dupla ligação entre C5 e C6 e na posição C7 (7, 8).

Os oxiesteróis estão envolvidos em processos biológicos como a regulação da homeostase do colesterol, inflamação, proliferação e diferenciação celulares e em patologias como a osteoporose, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas (ex.: doença de Alzheimer, doença de Parkinson e esclerose múltipla) (7, 9). Este envolvimento deve-se à sua capacidade de induzir efeitos citotóxicos, oxidativos e inflamatórios (8). Alguns oxiesteróis, como é o caso do 7 $\beta$ -hidroxicolesterol e do 7-oxocolesterol, têm a capacidade de induzir morte celular em células cancerígenas, pelo que estamos perante possíveis avanços na terapêutica antineoplásica (7). Sabe-se que determinados oxiesteróis interferem com a estrutura da membrana e com recetores celulares inibindo a biossíntese do colesterol e do ADN, podendo esta atividade constituir um dos mecanismos que explica a sua citotoxicidade (8). Segundo Lemaire-Ewing *et al.*, esteróis oxidados no núcleo esteroide são, geralmente,

mais citotóxicos e indutores da apoptose mais potentes do que aqueles cuja oxidação ocorre na cadeia lateral (10). Também há relatos de que os oxisterois possuem algum grau de seletividade contra células tumorais e que aumentam a sua sensibilidade à radiação e a outros agentes quimioterápicos (8).

### 1.3. Esteroides Oxidados em C4

Dentro da classe dos oxisterois, diversos compostos têm vindo a ser estudados, nomeadamente no que diz respeito à sua produção e atividades biológicas. No entanto, existe ainda muito espaço para a investigação nesta área.

O interesse nestas moléculas advém do facto de, como já foi referido, os compostos oxidados em C7 (7 $\beta$ -hidroxicolesterol e 7-oxocolesterol) terem demonstrado citotoxicidade em células cancerígenas (7, 8). Assim, é expectável que outros oxisterois apresentem uma atividade semelhante.

O 4 $\beta$ -hidroxicolesterol é um composto encontrado a nível endógeno, resultante do metabolismo do colesterol pelas enzimas CYP3A4 e, em menor extensão, CYP3A5 (7), pelo que tem sido sugerido como possível marcador para a atividade das referidas enzimas. Diczfalusy *et al.* desenvolveram diversos estudos neste âmbito, demonstrando que os níveis plasmáticos de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol aumentavam em indivíduos em tratamento com fármacos indutores do complexo enzimático CYP3A, como é o caso da rifampicina e da carbamazepina, sendo esse aumento proporcional à capacidade de indução do fármaco. A ingestão de inibidores destas enzimas levou a um decréscimo na concentração plasmática de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, o que suporta a hipótese colocada. No entanto, verificou-se o aumento da concentração plasmática de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol várias semanas após a indução enzimática, o que levou Diczfalusy *et al.* a avaliar o tempo necessário para a eliminação do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol da circulação após indução do complexo enzimático CYP3A com rifampicina. Neste estudo verificou-se que a eliminação do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol ocorre muito lentamente, apresentando um tempo de semivida de cerca de 17 dias, pelo que se concluiu que não é um bom marcador da atividade enzimática das enzimas CYP3A4/5, apesar do que se presumiu (11).

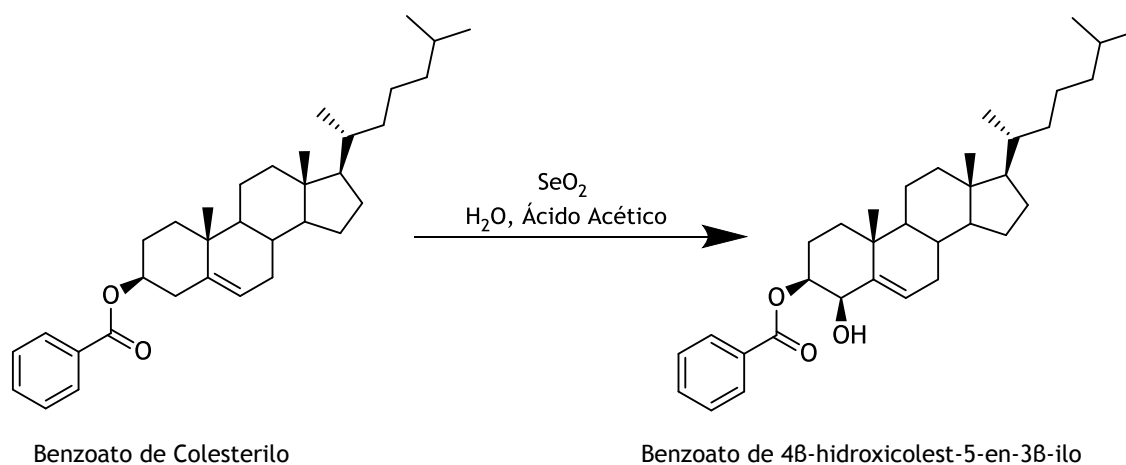
Relativamente às suas funções fisiológicas, sabe-se que o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol é um potente agonista dos recetores LXR (*Liver X Receptor*)  $\alpha$  e  $\beta$ , envolvidos na regulação da homeostase do colesterol, ácidos gordos e glucose (7, 8). Estudos acerca da sua influência no crescimento e viabilidade celulares revelaram a ausência de atividade citotóxica, mas apontaram para a manifestação de propriedades citostáticas, o que suscita algum interesse e dá lugar a novas pesquisas acerca das potencialidades biológicas deste composto.

O 4-oxocolesterol é um composto consideravelmente menos estudado do que o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, nomeadamente no que se refere às suas aplicações biológicas. A escassez de informação estará, em parte, relacionada com o facto de ser um composto quimicamente mais difícil de obter, temática que será abordada mais à frente.

A síntese dos compostos oxidados em C4 pretendidos envolve um processo designado por oxidação alílica, que consiste numa reação de oxidação que ocorre no carbono adjacente a

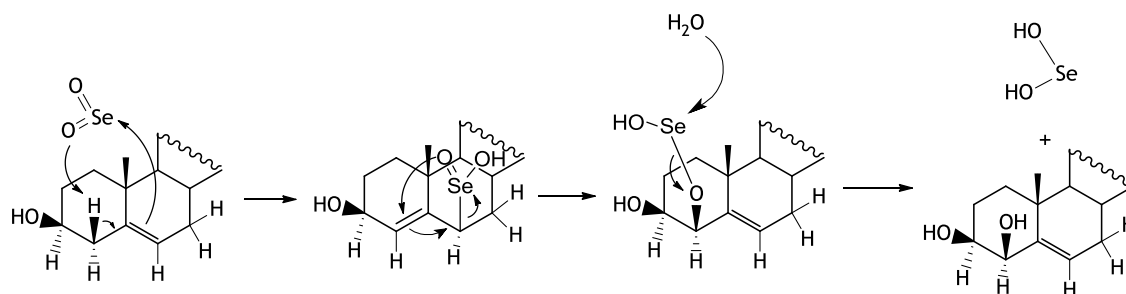
um grupo funcional, neste caso a dupla ligação. De seguida serão apresentadas várias metodologias descritas na literatura com vista à síntese dos compostos desejados, sendo depois feita uma análise geral. A informação relativa às várias reações aqui abordadas encontra-se resumida nas tabelas presentes no Anexo 1.3.

Nas reações de 4 $\beta$ -hidroxilação, é comum a utilização de SeO<sub>2</sub> como agente oxidante. Este método está descrito como um dos mais confiáveis e previsíveis para a introdução de um grupo hidroxilo numa posição alílica (12). Em 1978, Lockley *et al.* documentaram a obtenção do derivado 4 $\beta$ -hidroxilado do benzoato de colesterilo utilizando o SeO<sub>2</sub> como agente oxidante e água e ácido acético glacial como solventes, deixando a mistura em refluxo durante apenas 2 min (Esquema 1.2) (13). A mesma reação, em condições semelhantes, foi desenvolvida em 1982 por Viger *et al.*, tendo obtido o mesmo produto, o benzoato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (14).



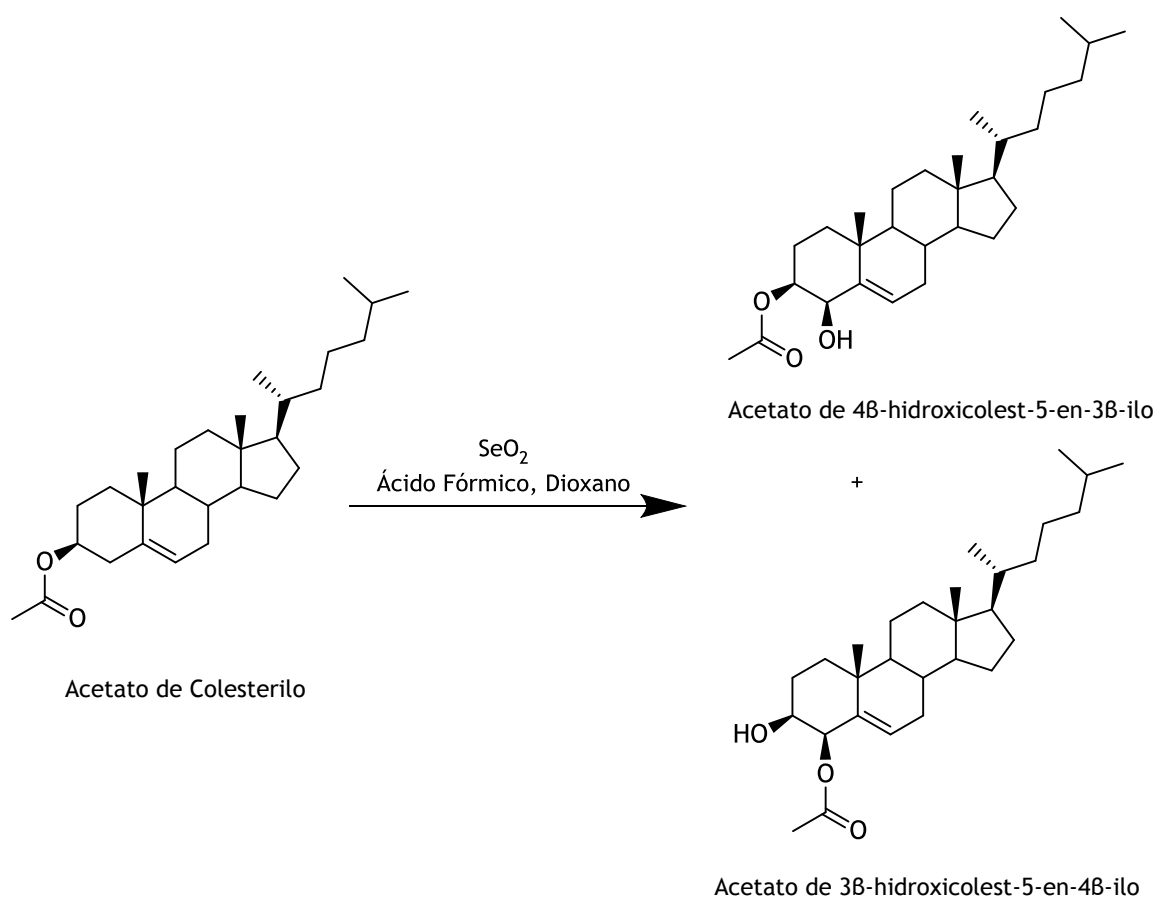
**Esquema 1.2** - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação do benzoato de colesterilo descrita por Lockley *et al.* (13).

Anos mais tarde, Ma & Choi obtiveram o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol como único produto utilizando SeO<sub>2</sub> em dioxano e água, tendo a reação decorrido a 80°C durante 18h. Estes autores sugerem que o mecanismo de 4 $\beta$ -hidroxilação se inicia com uma reação eno, em que ocorre a transferência do protão alílico para o SeO<sub>2</sub>, seguida de uma reação [2,3]-sigmatrópica (12) (Esquema 1.3).

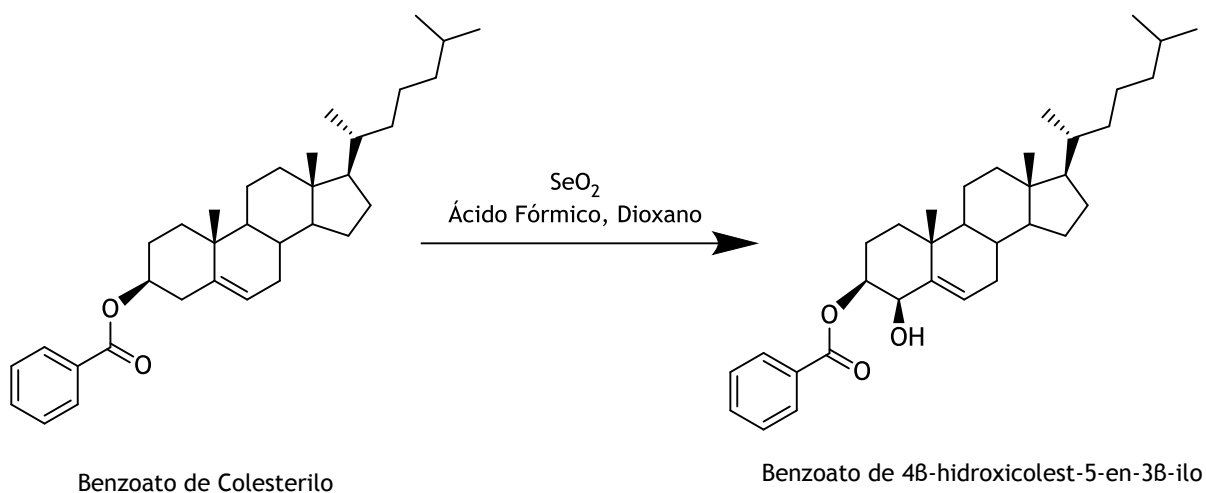


**Esquema 1.3** - Mecanismo proposto por Ma & Choi para a 4 $\beta$ -hidroxilação de esteroides (adaptado de (12)).

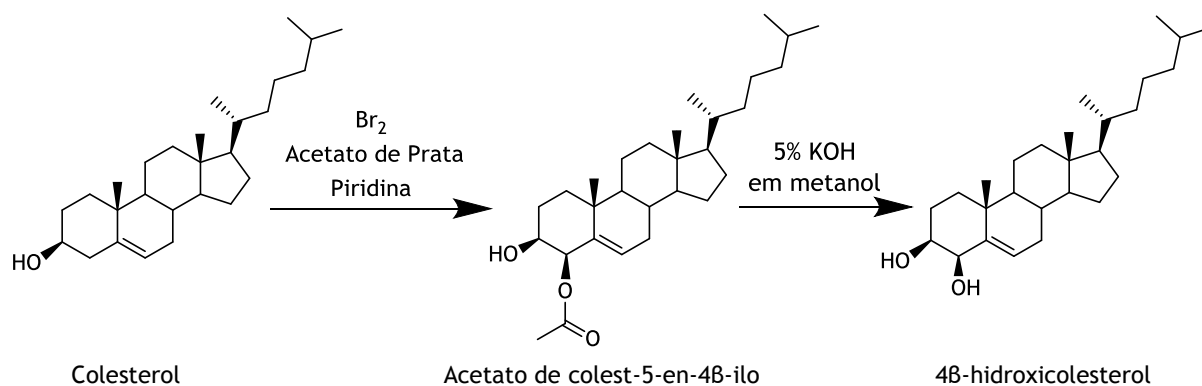
Turley *et al.*, em 2011, basearam-se em alguns métodos já descritos para tentar sintetizar os dois isômeros 4 $\alpha$ - e 4 $\beta$ -hidroxicolesterol recorrendo ao SeO<sub>2</sub> como agente oxidante (15). Através da reprodução das condições descritas por Shibuya *et al.* (16), Turley *et al.* obtiveram como produtos maioritários da oxidação do acetato de colesterilo, para além do acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, um produto de rearranjo acetilado na posição 4, ao invés do 4 $\alpha$ -hidroxicolesterol como era esperado (Esquema 1.4). Na tentativa de reproduzir as condições de Marquet *et al.* (14), apenas o derivado 4 $\beta$ -hidroxilado foi obtido, não havendo sinais da formação do isômero  $\alpha$  após reação do substrato benzoato de colesterilo com SeO<sub>2</sub> (Esquema 1.5). O mesmo aconteceu com o procedimento descrito por Poza *et al.* (17), que recorreu a um método indireto para introduzir o grupo hidroxilo na posição 4 do colesterol, onde ocorre a formação de um intermediário acetilado em C4 que, após hidrólise com KOH em metanol deu origem ao 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (Esquema 1.6).



**Esquema 1.4** - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação desenvolvida por Turley *et al.* (15) de acordo com o método descrito por Shibuya *et al.* (16).



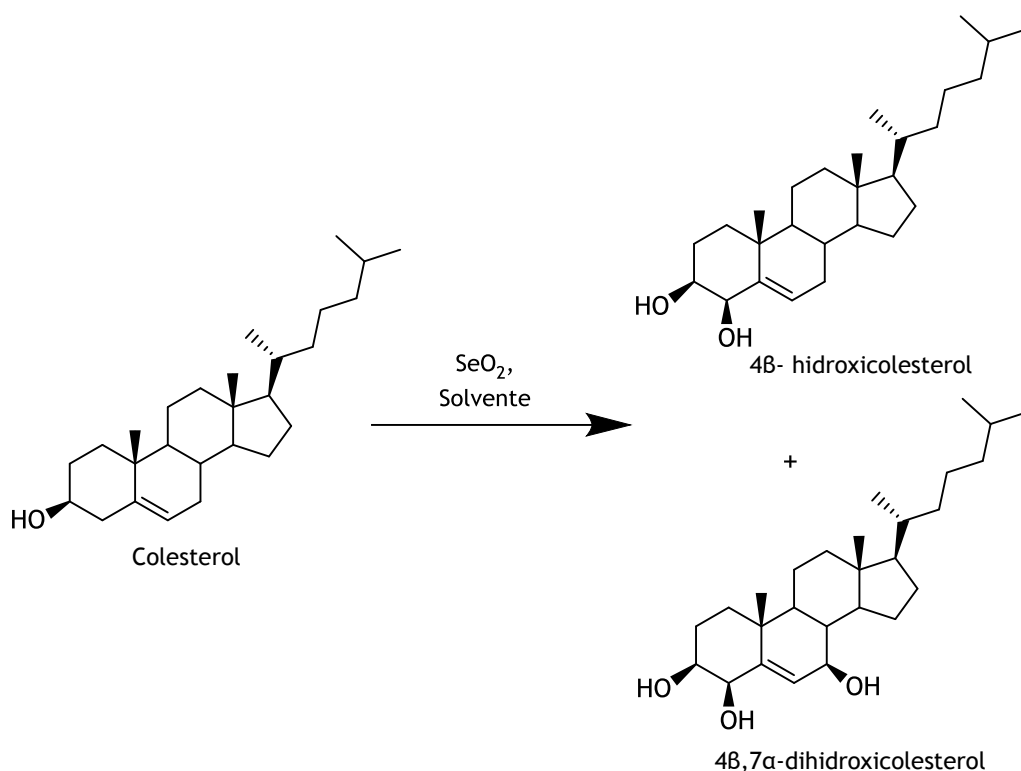
**Esquema 1.5** - Reação de 4β-hidroxilação desenvolvida por Turley *et al.* (15) de acordo com o método descrito por Marquet *et al.* (14).



**Esquema 1.6** - Reação de 4β-hidroxilação desenvolvida por Turley *et al.* (15) de acordo com o método descrito por Poza *et al.* (17).

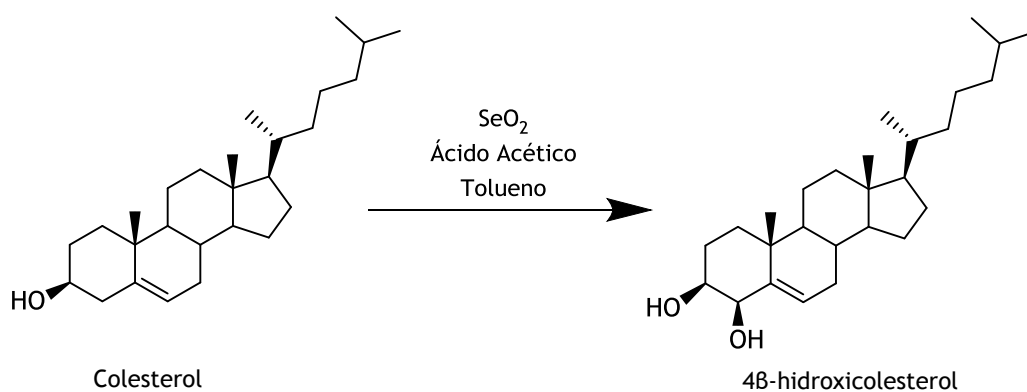
Em 2012, Ghosh *et al.* testaram várias condições reacionais para a 4β-hidroxilação do colesterol com  $\text{SeO}_2$  variando o solvente e a presença/ausência de catalisador, para obter os melhores rendimentos para o 4β-hidroxicolesterol, com a mínima obtenção do produto secundário descrito, o 4β,7α-dihidroxicolesterol (Esquema 1.7). O melhor rendimento foi alcançado com a utilização de THF (tetrahidrofurano) como solvente em refluxo durante 24h (18).





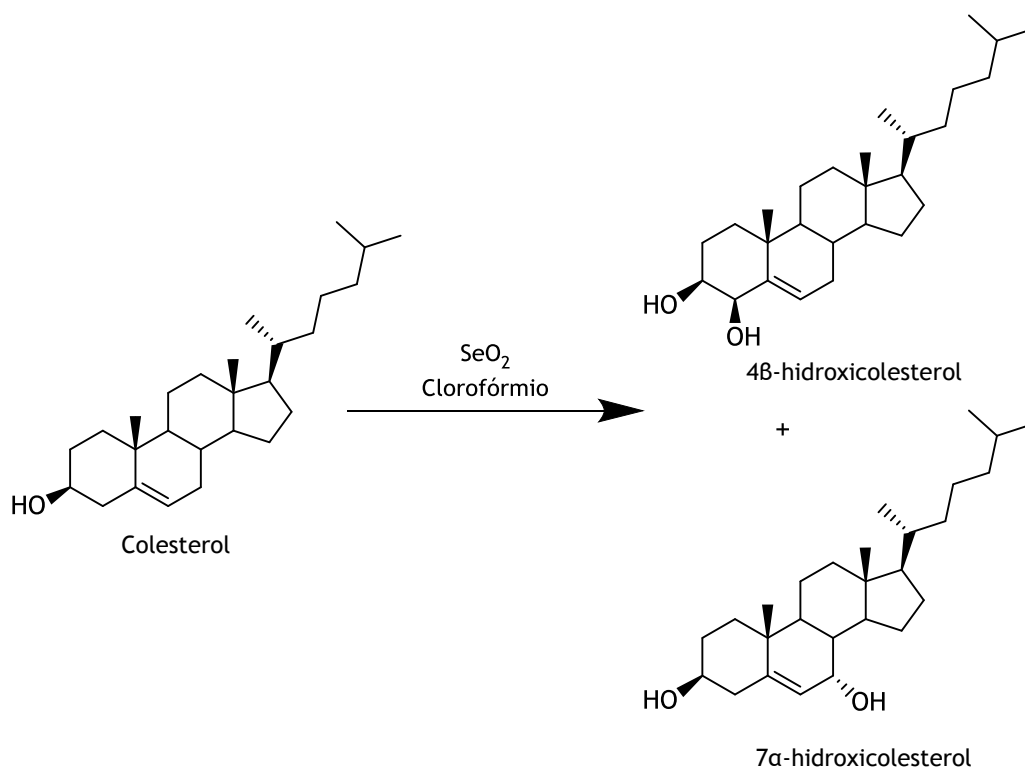
Esquema 1.7 - Reação de 4β-hidroilação descrita por Ghosh *et al.* (18).

Com o objetivo de utilizar os compostos 4α - e 4β-hidroxi-7-desidrocolesterol como ponto de partida para a síntese de novos oxisterois, Kawamoto *et al.* desenvolveram um método altamente eficiente e melhorado para a sua preparação. Este método envolve vários passos, num dos quais surgiu o 4β-hidroxicolesterol como produto intermediário (Esquema 1.8). Este composto foi sintetizado a partir de uma solução de colesterol em tolueno, por reação com SeO<sub>2</sub> dissolvido em ácido acético em ebulição. A mistura foi deixada em refluxo durante 90 minutos (9).



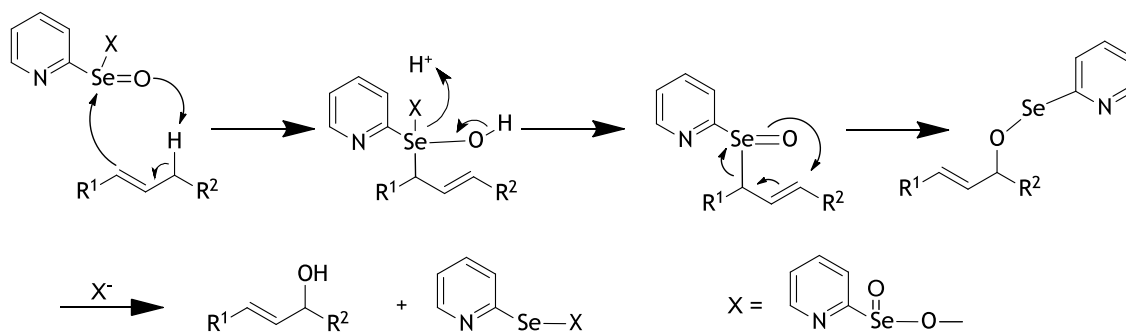
Esquema 1.8 - Reação de 4β-hidroilação descrita por Kawamoto *et al.* (9).

No trabalho de Nury *et al.*, o tratamento do colesterol com SeO<sub>2</sub> em clorofórmio originou o 4β-hidroxicolesterol e o 7α-hidroxicolesterol após 48h de reação em refluxo (7) (Esquema 1.9).



Esquema 1.9 - Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação descrita por Nury *et al.* (7).

Existem ainda trabalhos desenvolvidos de oxidação alílica de alcenos com outros reagentes de selênio, nomeadamente a introdução de um grupo hidroxilo, por meio de anidrido 2-piridosselenínico ou anidrido benzenoselenínico, sugerindo-se que estes podem ser catalisadores eficientes neste tipo de reações pela sua elevada capacidade de captação de eletrões (Esquema 1.10) (19).



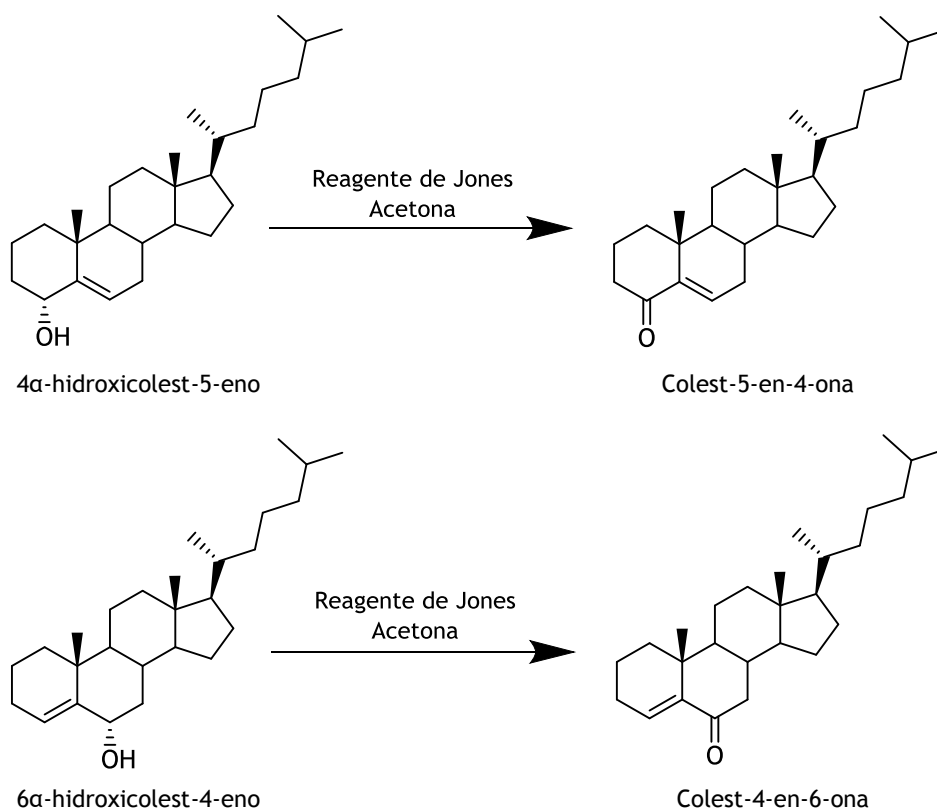
Esquema 1.10 - Mecanismo sugerido por Barton *et al.* para a oxidação alílica de alcenos utilizando anidrido 2-piridosselenínico (adaptado de (19)).

Como é possível observar, a síntese do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol como único produto utilizando o  $\text{SeO}_2$  como agente oxidante é uma tarefa árdua, sendo comum a obtenção de outros derivados hidroxilados, nomeadamente na posição 7. O aparecimento deste produto secundário não é de todo surpreendente, já que a posição 7 do núcleo esteroide se encontra consideravelmente mais desimpedida em termos estereoquímicos do que a posição 4. É ainda

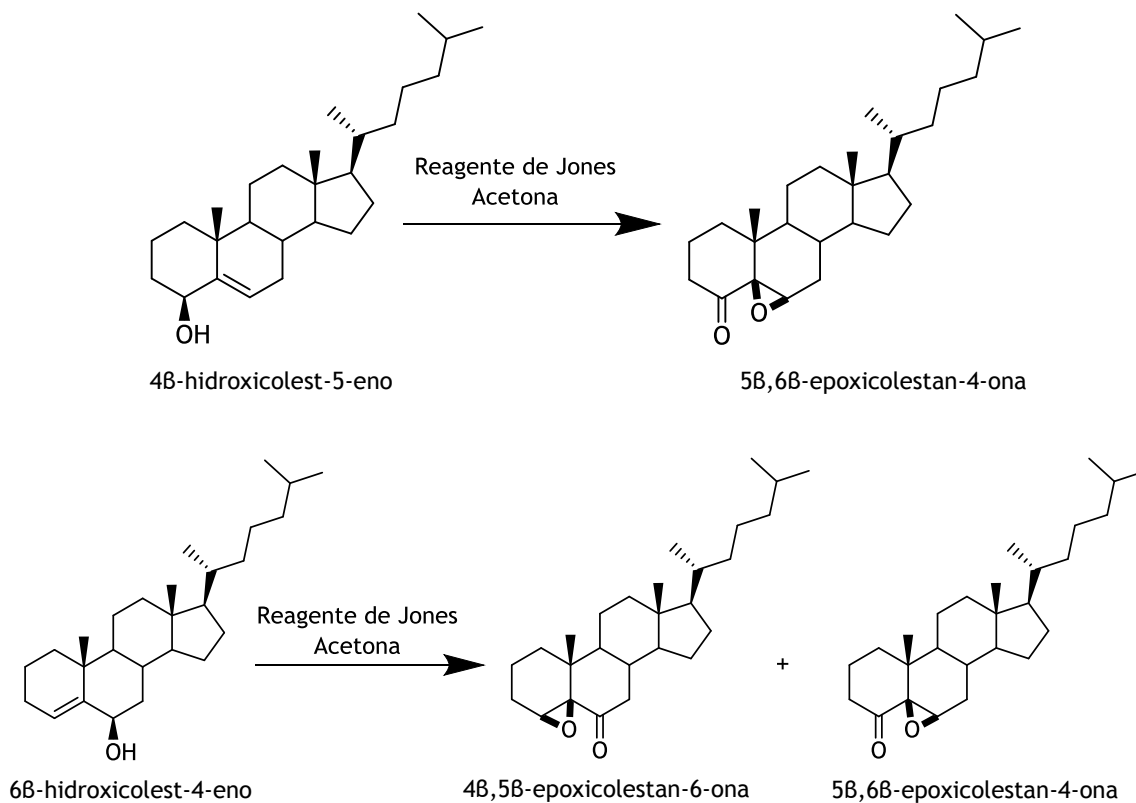
de notar que a configuração  $\beta$  é menos provável de ser alcançada do que a  $\alpha$ , uma vez que a tendência é que a introdução dos grupos substituintes ocorra no plano oposto ao dos grupos metilo angulares, cuja configuração é  $\beta$  (1).

A oxidação de 4-hidroxiesteroides a 4-oxoesteroides é também algo controversa, já que os resultados têm sido discrepantes entre autores. Neste âmbito, o agente oxidante mais comumente utilizado é o  $\text{CrO}_3$ , variando depois as restantes condições reacionais.

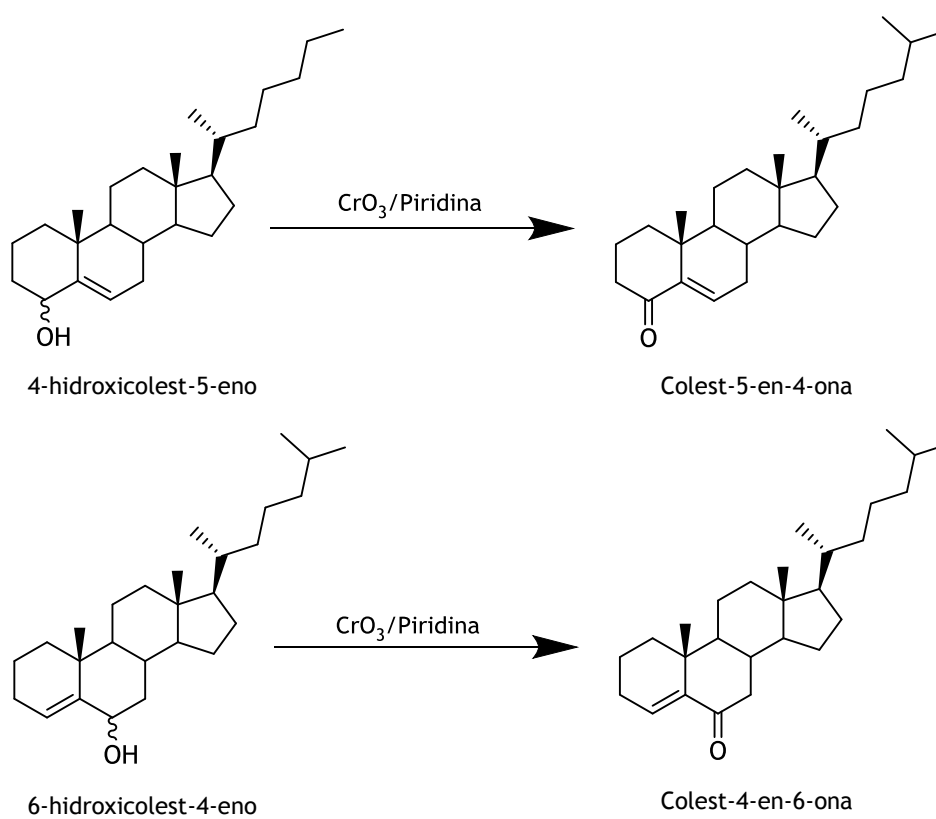
Tipicamente, a oxidação com  $\text{CrO}_3$  em meio ácido origina a formação de epóxidos (20) que, apesar de poderem ter importância a nível biológico, não pertencem ao grupo de compostos de particular interesse nesta investigação. Glotter *et al.*, em 1968, sujeitaram diversos álcoois alílicos a oxidação com  $\text{CrO}_3$ , quer em meio ácido (reagente de Jones), quem em meio básico ( $\text{CrO}_3$ /piridina). Na reação com o reagente de Jones ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ ), após 1h de reação a uma temperatura entre 0 e 5°C, foi possível observar dois comportamentos distintos em função da estereoquímica do grupo hidroxilo no substrato: álcoois com configuração  $\alpha$  originavam as cetonas correspondentes (Esquema 1.11), enquanto aqueles que apresentavam configuração  $\beta$  originavam epoxicetonas (Esquema 1.12). Em meio básico, o  $\text{CrO}_3$  perde a capacidade de epoxidação da dupla ligação, pelo que os mesmos compostos testados com o reagente de Jones, com  $\text{CrO}_3$  em piridina originaram as cetonas correspondentes, independentemente da sua estereoquímica (Esquema 1.13) (20).



Esquema 1.11 - Reação de oxidação de álcoois com estereoquímica  $\alpha$  a cetonas descrita por Glotter *et al.*, utilizando o reagente de Jones (20).

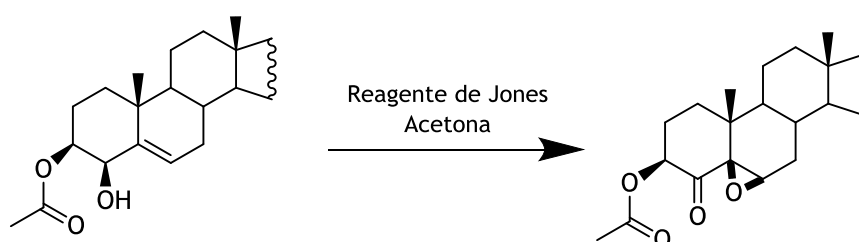


Esquema 1.12 - Reação de oxidação de álcoois com estereoquímica β a cetonas descrita por Glotter *et al.*, utilizando o reagente de Jones (20).



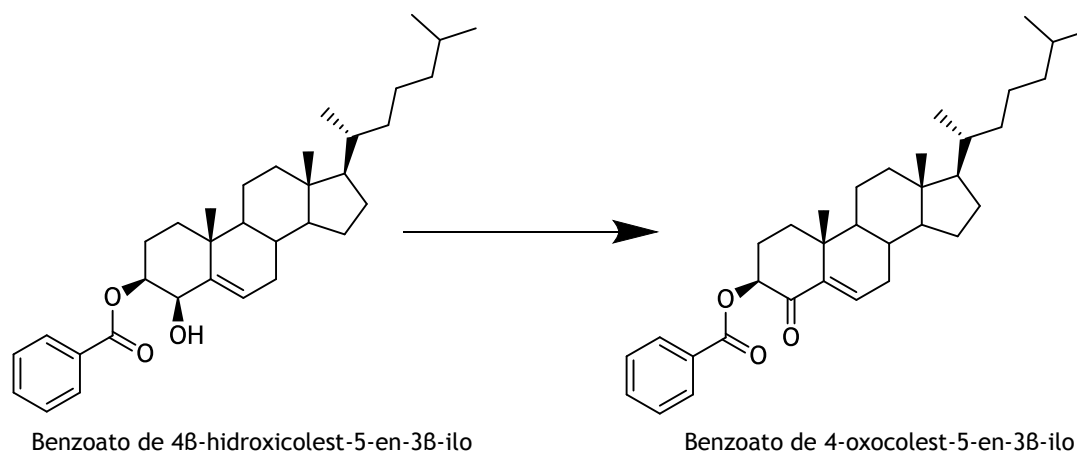
Esquema 1.13 - Reação de oxidação de álcoois a cetonas, independentemente da sua estereoquímica, descrita por Glotter *et al.*, utilizando  $\text{CrO}_3/\text{Piridina}$  (20).

Em 1992, Vilorio *et al.* também testaram o reagente de Jones em compostos estruturalmente semelhantes, obtendo uma epoxicetona (Esquema 1.14) (21) à semelhança do que foi observado por Glotter *et al.* (20) A formação de epóxidos e a oxidação de álcoois são processos competitivos que, frequentemente, ocorrem em simultâneo. A epoxidação ocorre quando o ataque eletrofílico à dupla ligação predomina sobre a abstração do hidrogénio (22).



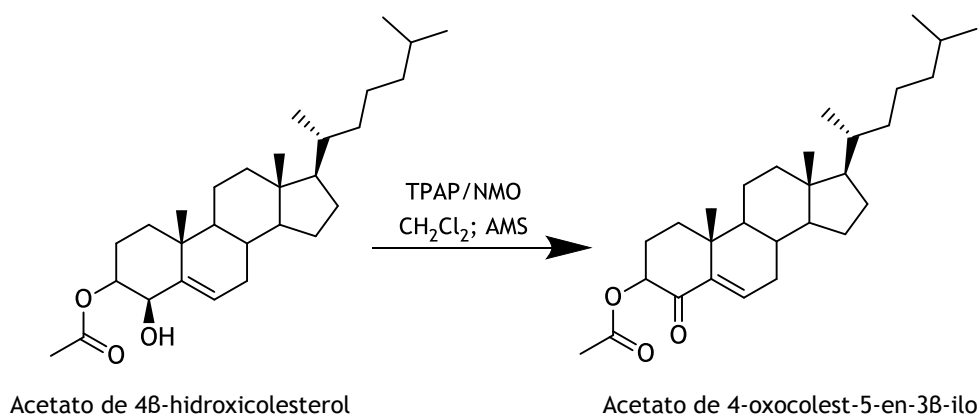
**Esquema 1.14** - Reação de oxidação do álcool a cetona, descrita por Vilorio *et al.*, utilizando o reagente de Jones (21).

Em 1982, Viger *et al.* experimentaram três condições reacionais com vista a obter o benzoato de 4-oxocolest-5-en-3 $\beta$ -ilo a partir do benzoato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo, uma delas com CrO<sub>3</sub>, outra com MnO<sub>2</sub> (dióxido de manganês) e outra com Ph<sub>3</sub>BiCO<sub>3</sub> (carbonato de trifenilbismuto). Todas as reações originaram a cetona correspondente, diferindo no rendimento obtido (16%, 50% e 70%, respetivamente) (Esquema 1.15) (14).



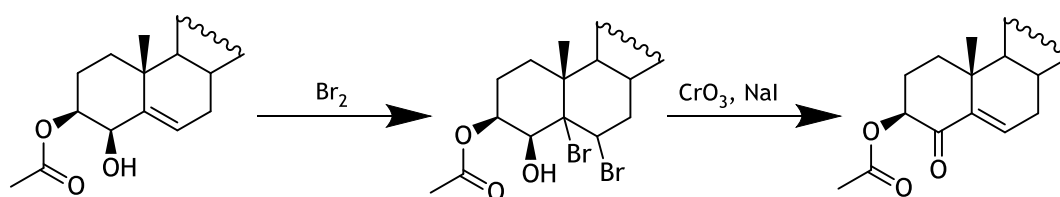
**Esquema 1.15** - Reação de oxidação de álcoois a cetonas descrita por Viger *et al.* (14).

Em 2013, Nury *et al.* documentaram a oxidação alílica do acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol com NMO (*N*-óxido de *N*-metilmorfolina), utilizando TPAP (perrutenato de tetra-*n*-propilamónio) como catalisador (Esquema 1.16). A oxidação do álcool à cetona foi bem-sucedida, com um rendimento de 90%, o que desperta particular interesse pelos reagentes utilizados, bem como pelas condições reacionais aplicadas (7).



**Esquema 1.16** - Reação de oxidação de álcoois a cetonas descrita por Nury *et al.* (7).

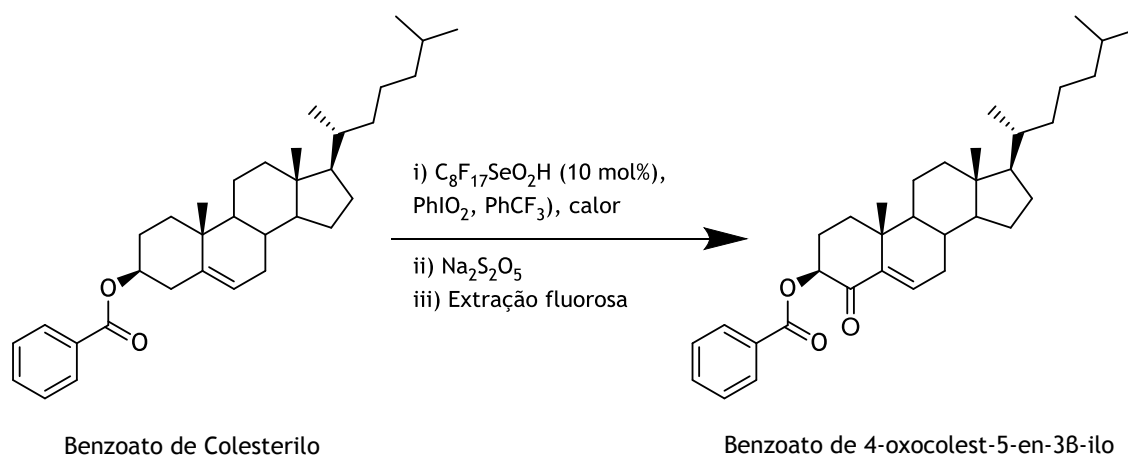
Um outro método indireto para a obtenção de 4-oxoesteroides foi descrito por Petrow *et al.* em 1940, onde ocorre a formação de um intermediário dibromado a partir do composto 4-hidroxilado, que depois é oxidado com  $\text{CrO}_3$  em  $\text{NaI}$  originando o derivado 4-cetona (23) (Esquema 1.17).



**Esquema 1.17** - Método indireto para a obtenção de 4-oxoesteroides descrito por Petrow *et al.* (23).

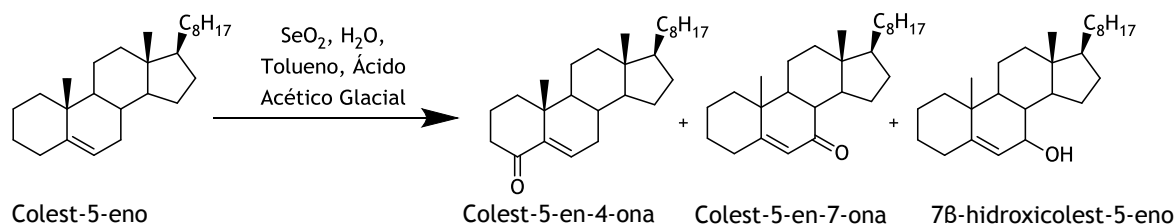
Apesar da relevância de todos os métodos descritos até agora, o ideal seria a obtenção de  $\Delta^5$ -4-oxoesteroides de forma direta, ao invés de se sintetizar o 4β-hidroxicolesterol como intermediário. No entanto, esta é uma tarefa ainda mais difícil do que as anteriores, sendo prova disso a escassez de literatura referente a esta reação.

Com base na premissa de que o  $\text{SeO}_2$  tem sido um dos reagentes preferenciais para a oxidação alílica de alcenos e que essa transformação pode ser favorecida utilizando ácidos arilselenínicos com maior déficit de elétrons, Crich *et al.* sintetizaram um novo catalisador para este tipo de reações. Esse composto é o ácido perfluorooctilselenínico, um catalisador eficiente para a oxidação de alcenos a enonas quando usado em conjunto com um oxidante hipervalente à base de iodo. Os autores experimentaram vários agentes oxidantes em quantidades estequiométricas, dos quais o iodóxibenzeno foi o que levou a uma menor formação de produtos secundários. O substrato-modelo foi o benzoato de colesterilo, tendo sido depois aplicadas as mesmas condições reacionais a outros substratos. A reação de oxidação do benzoato de colesterilo resultou na obtenção da respectiva cetona como único produto com rendimento de 65% (Esquema 1.18) (24).



**Esquema 1.18** - Reação de síntese direta de 4-oxoesteroides descrita por Crich *et al.* (24).

Em 2010, Mushfiq *et al.* testaram a aplicação de  $SeO_2$  para a oxidação alílica direta de alcenos a 4-cetonas, utilizando como solventes água, tolueno e ácido acético glacial. A reação resultou na obtenção de três produtos: colest-5-en-4-ona, colest-5-en-7-ona e 7 $\beta$ -hidroxicolest-5-eno (Esquema 1.19). Conclui-se que a reação não foi seletiva, pelo que é necessário aprofundar a investigação a este nível de forma a encontrar métodos mais seletivos e económica- e ambientalmente sustentáveis (25).



**Esquema 1.19** - Reação de síntese direta de 4-oxoesteroides descrita por Mushfiq *et al.* (25).

Embora os métodos diretos de obtenção de 4-oxoesteroides estejam associados a algumas desvantagens, como por exemplo a utilização de grandes quantidades de reagentes de selénio ou de crómio, a sua toxicidade, a baixa seletividade da reação, a utilização de condições reacionais drásticas e a complexidade dos procedimentos de isolamento e purificação, estes continuam a ser preferíveis aos métodos indiretos (22). As principais desvantagens dos métodos indiretos são a utilização de maior quantidade de reagentes e solventes no geral e a perda de composto em cada passo, pelo que se tornam consideravelmente menos rentáveis (25). Desta forma, é importante encontrar alternativas de síntese direta mais viáveis do que as até agora documentadas.

## 2. Objetivos

Os esteroides são compostos de grande importância biológica e já bastante estudados. No entanto, ainda há muito por descobrir acerca das potencialidades destas moléculas. Ao longo dos anos têm vindo a ser desenvolvidos estudos com o objetivo de descobrir novas moléculas com núcleo esteroide que apresentem atividade biológica e possam, futuramente, ter aplicação terapêutica.

As reações de oxidação têm-se revelado muito importantes para a síntese e atividade biológica de diversos esteroides. Neste âmbito, sabe-se que esteroides oxidados em C7 estão associados a uma inibição do crescimento celular devido à sua ação citotóxica, sendo por isso compostos bastante promissores (7). Torna-se, assim, relevante sintetizar e analisar novas moléculas estruturalmente semelhantes às que têm demonstrado atividade biológica na esperança de surgirem novos compostos líder. Por esse motivo, considerou-se a possibilidade de preparar e avaliar se compostos oxidados na posição 4, acerca dos quais os estudos são escassos, têm algum efeito relevante a nível celular.

O principal objetivo deste trabalho é a síntese de 4-hidroxi- e 4-oxo- $\Delta^5$ -esteroides, bem como a avaliação dos seus efeitos na viabilidade celular. Para isto, serão testadas várias condições reacionais de forma a otimizar a síntese destes compostos. Os ensaios de avaliação biológica foram desenvolvidos em células NHDF (do inglês *Normal Human Dermal Fibroblasts*).

## 3. Parte Experimental

### 3.1. Síntese Química

#### 3.1.1. Materiais, Reagentes e Equipamentos

A maioria dos reagentes, catalisadores e solventes utilizados foram obtidos comercialmente e usados conforme recebidos, não tendo sido submetidos a qualquer passo de purificação adicional, com a exceção de alguns casos em que os substratos utilizados em determinadas reações foram sintetizados no próprio laboratório. Nestes casos, por vezes, foi necessário recorrer a técnicas de purificação por cromatografia em coluna de sílica ou, menos frequentemente, por recristalização com metanol.

Ao longo da síntese desenvolvida no âmbito deste trabalho foram utilizados diversos materiais, reagentes e equipamentos que serão mencionados de seguida, juntamente com o seu fornecedor e/ou fabricante, consoante aplicável.

O colesterol, o estigmasterol, o *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO), o perrutenato de tetra-*n*-propilamónio (TPAP), o anidrido acético (Ac<sub>2</sub>O), o tetrahidrofurano (THF), a *N*-hidroxiftalimida (NHPI) e o clorito de sódio (NaClO<sub>2</sub>) foram adquiridos à *Sigma Aldrich*. O 1,4-dioxano, o diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), o bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) - utilizado para a preparação de uma solução saturada - e o HCl - utilizado para a preparação de uma solução



aquosa a 5% - foram adquiridos à *Fisher Chemical*. O *n*-hexano e o sulfato de sódio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) anidro foram adquiridos à José Manuel Gomes dos Santos. O metanol (CH<sub>3</sub>OH) e o éter dietílico foram adquiridos à *Honeywell*. A diosgenina foi adquirida à *Alfa Aesar*, o acetato de etilo à *Carlo Erba Reagents*, o éter de petróleo 40-60 °C à *Chem-Lab*, a 4-dimetilaminopiridina (DMAP) à *Fluka Analytica*, a celite à *Merck KGaA* e o dióxido de selênio (SeO<sub>2</sub>) e a sílica-gel (0,060 - 0,200 mm) utilizada no processo de purificação à *Acros Organics*. As soluções saturadas de NaCl (Brine) e NaHCO<sub>3</sub>, bem como a solução aquosa de HCl a 5% foram preparadas no laboratório. A água destilada foi obtida no laboratório, tendo sido purificada num equipamento Elix® 10 da *Merck Millipore*.

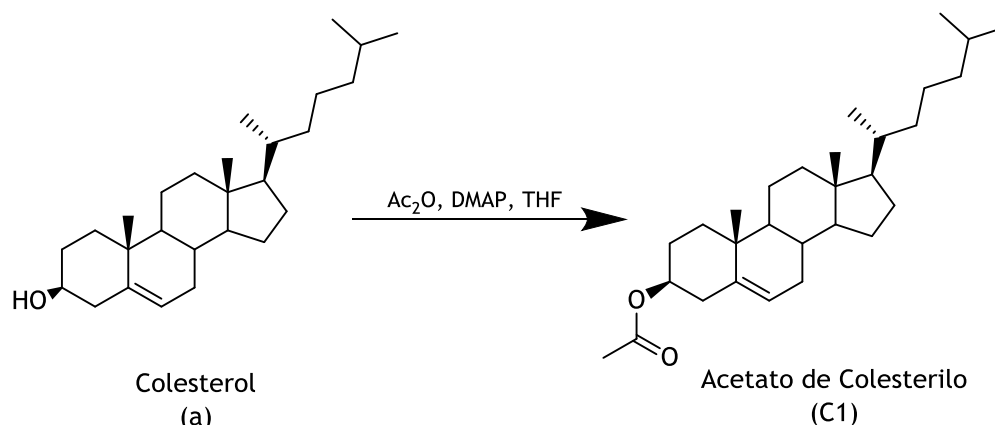
As reações decorreram em balões de fundo redondo, em banho de parafina sobre placas de aquecimento e agitação *Heidolph* da *Fisher Scientific*. A evaporação dos solventes foi realizada num evaporador rotativo R-215 da *Büchi*. A secagem dos compostos obtidos decorreu em atmosfera de vácuo numa estufa *Raypa Drying Oven Digit*, a uma pressão de -0,6 mbar e à temperatura de 50 °C. A evolução das reações foi acompanhada por cromatografia em camada fina (CCF), na qual se utilizaram placas comerciais de alumínio revestidas de sílica-gel da *Macherey-Nagel GmbH & Co*. Após a corrida cromatográfica, as placas foram observadas sob luz ultravioleta com comprimento de onda de 254 nm num equipamento da *Vilber Lourmat (CN-15.LC)*. De seguida, foram imersas numa solução reveladora universal de esteroides, constituída por etanol a 99,9% (Fábrica do Álcool - Manuel Vieira & C<sup>a</sup> (Irmão) Sucessores, Lda.) e ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (*VWR Chemicals*) na proporção de 95:5, e aquecidas a 120 °C em placa de aquecimento, surgindo manchas de cor intensa e facilmente identificáveis.

A caracterização dos compostos sintetizados foi realizada por Ressonância Magnética Nuclear de Protão (<sup>1</sup>H RMN) e de Carbono (<sup>13</sup>C RMN), num espectrómetro *Bruker Avance*, a 400 MHz e a 100 MHz, respetivamente. Para a preparação das amostras foram dissolvidas cerca de 10 mg de composto em clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) que origina um sinal a 7,19-7,21 ppm com multiplicidade de singlete no espectro <sup>1</sup>H RMN e três sinais de elevada intensidade a cerca de 77,0 ppm no espectro de <sup>13</sup>C. Os desvios químicos (δ) foram dados em partes por milhão (ppm) e utilizou-se o tetrametilsilano (TMS) como referência. As constantes de acoplamento (*J*) estão descritas em hertz (Hz). A multiplicidade de sinal é descrita da seguinte forma: s = singlete, d = duplete, dd = duplo duplete, t = tripleto e m = multiplete para multiplicidades superiores. Os espectros de RMN foram analisados através do *MestreNova 12.0*, um *software* da *Mestrelab Research S.L.*

### 3.1.2. Síntese Química

#### 3.1.2.1. Reação de Acetilação

##### 3.1.2.1.1. Acetilação do Colesterol



Esquema 1.20 - Síntese do acetato de colesterilo (C1).

Num balão de fundo redondo, dissolveu-se o substrato colesterol (a) (2 mmol, 773,3 mg) em THF (15,5 mL). De seguida, adicionou-se Ac<sub>2</sub>O (0,2 mL) e DMAP (30 mg). A reação foi colocada em agitação vigorosa.

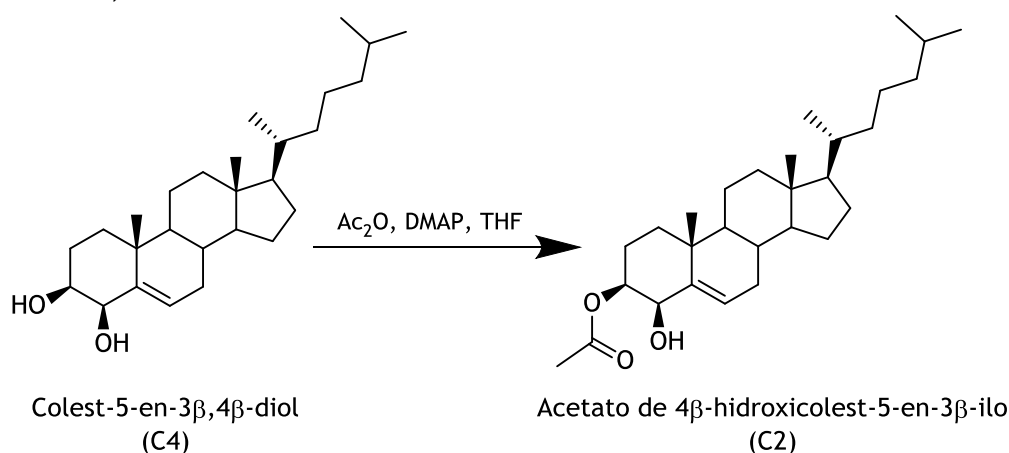
O progresso da reação foi acompanhado pela realização de CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60 °C, 1:3 (V/V)). Ao fim de 3h, a CCF demonstrou a presença de uma mancha com R<sub>f</sub> = 0,93, correspondente ao produto final, sem a presença de qualquer mancha correspondente ao substrato, revelando que a reação estava completa. Após confirmação do término da reação, o solvente foi evaporado no evaporador rotativo.

O sólido branco resultante foi dissolvido em CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) e procedeu-se à extração líquido-líquido. Para isso, lavou-se a fase orgânica com uma solução aquosa de HCl a 5% (30 mL), uma solução aquosa de NaHCO<sub>3</sub> à saturação (30 mL) e água destilada (30 mL). A fase orgânica foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois da filtração sob vácuo, o solvente orgânico foi evaporado, obtendo-se um produto final sólido (400,40 mg) de cor branca, que foi seco em estufa de vácuo e temperatura. O rendimento (η) desta reação foi de 93%. O produto foi analisado por <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN, tendo-se obtido espectros concordantes com a literatura para o acetato de colesterilo (C1) (9).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.31 (m, 1H), 4.54 (m, 1H), 2.24 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.84 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.79 (dd, 6H, J = 6.6 Hz e J = 1.8 Hz), 0.61 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 170.76; 139.87; 122.87; 74.21; 56.90; 56.35; 50.25; 42.53; 39.94; 39.74; 38.34; 37.21; 36.81; 36.40; 36.01; 32.09; 28.45; 28.23; 27.99; 24.50; 24.04; 23.04; 22.78; 21.66; 21.24; 19.53; 18.93; 12.07.

### 3.1.2.1.2. Acetilação do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol)



Esquema 1.21 - Síntese do acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (C2).

A reação decorreu nas mesmas condições que a reação 3.1.2.1.1., tendo sido utilizado como substrato o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (C4) (0,15 mmol, 60,4 mg). As quantidades de reagentes e solventes foram ajustadas ao número de moles de substrato: THF (1,16 mL), Ac<sub>2</sub>O (0,015 mL) e DMAP (2,25 mg).

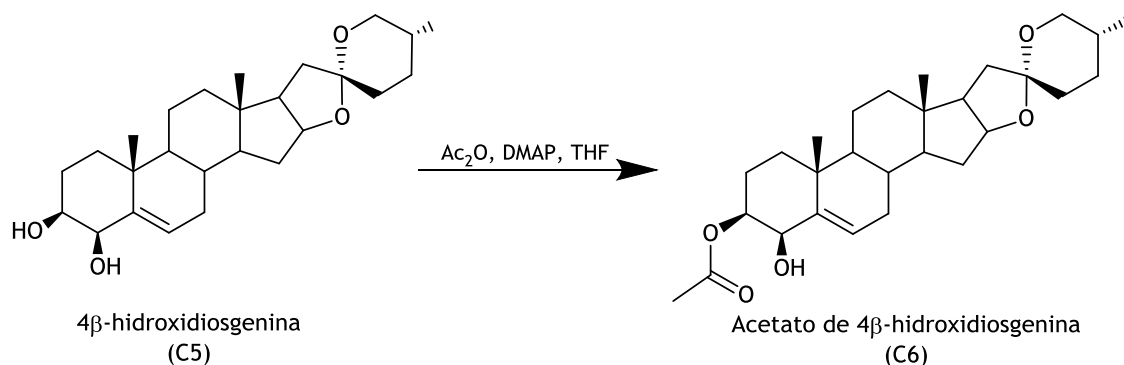
A evolução da reação foi controlada por CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 1:2 (V/V)). Após 29h a CCF revelou a presença de uma mancha com R<sub>f</sub> = 0,62, correspondente ao produto pretendido e uma pequena mancha referente a um produto secundário. Não estava presente qualquer mancha correspondente ao substrato, concluindo-se que a reação estava completa.

O solvente foi então evaporado no evaporador rotativo. O isolamento do produto foi realizado como descrito para a reação anterior, obtendo-se um produto final sólido (65,2 mg), de cor alaranjada, que foi seco em estufa de vácuo e temperatura. Nesta reação o  $\eta$  foi de 98%. O produto foi analisado por espectroscopia de RMN, obtendo-se espectros compatíveis com a presença do acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (C2) (7).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.62 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.18 (d, 1H, J = 3,3 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.84 (d, 3H, J = 6,5 Hz), 0.79 (dd, 6H, J = 6.6 Hz e J = 1.8 Hz), 0.61 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 170.20; 141.57; 129.41; 75.60; 75.46; 56.85; 56.09; 50.24; 42.30; 39.65; 39.52; 36.97; 36.19; 36.16; 35.78; 32.06; 31.76; 28.21; 28.01; 24.25; 23.83; 22.83; 22.57; 21.72; 21.35; 21.05; 20.49; 18.72; 11.86.

### 3.1.2.1.3. Acetilação da 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina



Esquema 1.22 - Síntese do acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C6).

As condições reacionais foram semelhantes às da reação 3.1.2.1.1., tendo sido utilizado como substrato a 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C5) (0,5 mmol, 215,3 mg). As quantidades de reagentes e solventes foram ajustadas ao número de moles de substrato: THF (3,88 mL), Ac<sub>2</sub>O (0,05 mL) e DMAP (7,5 mg). Controlou-se o desenvolvimento da reação por CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 2:1 (V/V)).

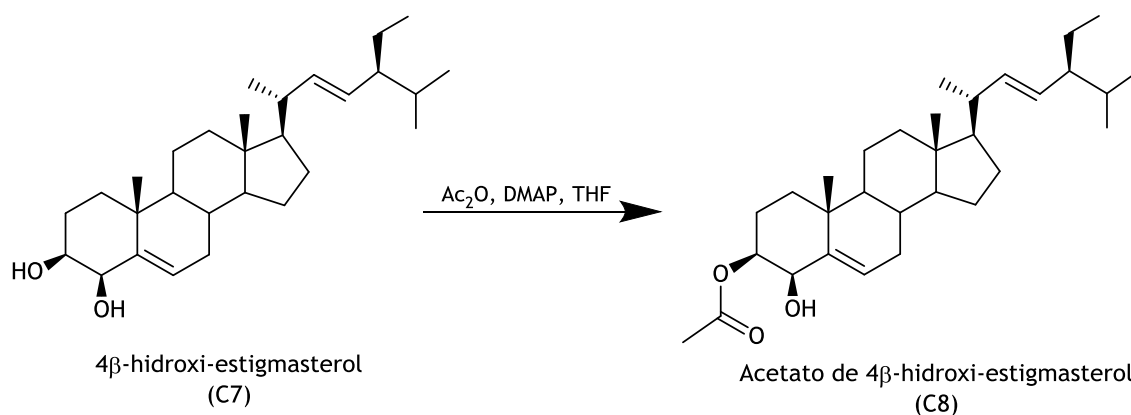
Ao fim de 47h a CCF revelou a presença de uma mancha com R<sub>f</sub> = 0,73, correspondente ao produto pretendido e uma mancha mais suave referente a um produto secundário. Não se verificou a presença de nenhuma mancha correspondente ao substrato, concluindo-se que a reação estava completa.

De seguida, o solvente foi evaporado em evaporador rotativo. O isolamento do produto realizou-se conforme descrito para as reações anteriores, obtendo-se um produto final sólido (236,3 mg), de cor alaranjada, que foi seco em estufa de vácuo. O  $\eta$  desta reação foi de 99%. A análise do produto por espectroscopia de RMN revelou a presença do acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C6).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.63 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.18 (d, 1H, J = 3.3 Hz), 3.40 (m, 2H), 3.30 (t, 1H, J = 10.9 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.18 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.90 (d, 3H, J = 6.9 Hz), 0.72 (m, 6H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 170.18; 141.60; 129.16; 109.30; 80.79; 75.60; 75.38; 66.86; 62.06; 56.58; 50.12; 41.62; 40.27; 39.65; 36.93; 36.33; 32.21; 31.82; 30.31; 29.71; 28.81; 21.69; 21.35; 21.05; 20.29; 17.14; 16.29; 14.52.

### 3.1.2.1.4. Acetilação do 4β-hidroxi-estigmasterol



Esquema 1.23 - Síntese do acetato de 4β-hidroxi-estigmasterol (C8).

A reação decorreu nas mesmas condições que a reação 3.1.2.1.1., tendo sido utilizado como substrato o 4β-hidroxi-estigmasterol (C7) (0,5 mmol, 214,3 mg). Ajustaram-se as quantidades de reagentes e solventes ao número de moles de substrato: THF (3,867 mL), Ac<sub>2</sub>O (0,05 mL) e DMAP (7,5 mg).

A evolução da reação foi controlada por CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 1:1 (V/V)). Após 23h a CCF revelou a presença de uma mancha com R<sub>f</sub> = 0,82 correspondente ao produto pretendido e uma mancha de intensidade inferior referente a um produto secundário.

O solvente foi evaporado no evaporador rotativo. O isolamento do produto foi realizado como descrito para as reações anteriores, obtendo-se um produto final sólido (163,7 mg), de cor alaranjada, que foi seco em estufa de vácuo e temperatura (η = 70%).

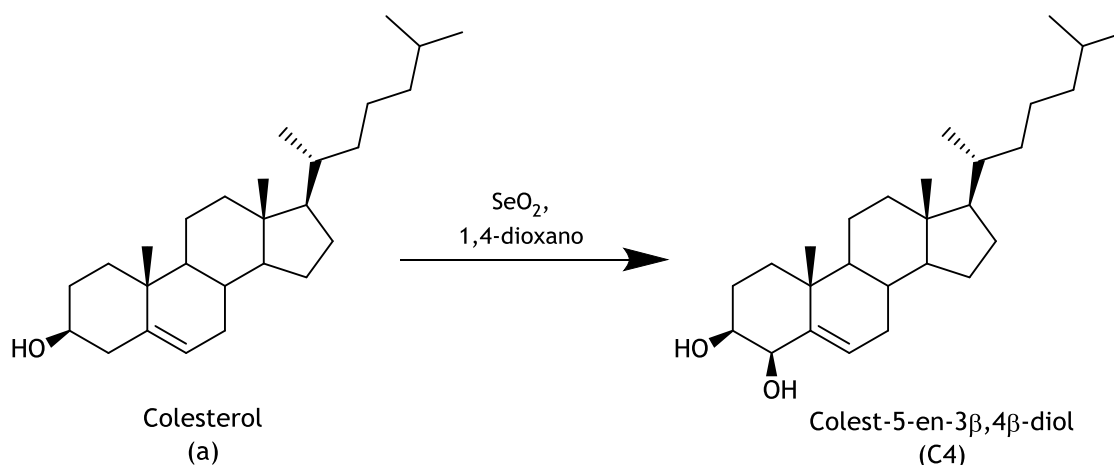
Os dados obtidos após análise por <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN confirmaram a obtenção do produto desejado.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.63 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (d, 4H, J = 6.6 Hz), 0.78 (d, 3H, J = 6.3 Hz), 0.73 (d, 4H, J = 6.7 Hz), 0.63 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 170.19; 141.54; 138.27; 129.51; 129.34; 75.67; 75.46; 56.96; 56.92; 55.91; 51.25; 50.27; 50.25; 42.22; 40.47; 39.56; 36.98; 36.19; 32.06; 31.89; 31.77; 28.89; 25.41; 24.32; 21.73; 21.36; 21.22; 20.49; 19.00; 12.25; 12.06.

### 3.1.2.2. Reação de 4 $\beta$ -hidroxilação

#### 3.1.2.2.1. 4 $\beta$ -hidroxilação do Colesterol



Esquema 1.24 - Síntese do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol) (C4).

Num balão de fundo redondo, dissolveu-se o colesterol (a) (2 mmol, 773,3 mg) em 1,4-dioxano (12,48 mL) e adicionou-se água destilada (2,5 mL) e SeO<sub>2</sub> (780 mg), por esta ordem. A mistura reacional foi colocada em agitação vigorosa a 80°C.

O progresso da reação foi acompanhado pela realização de CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 1:1 (V/V)). Ao fim de 49h, a CCF demonstrou a presença de uma mancha principal correspondente ao produto pretendido com R<sub>f</sub> = 0,67.

Após confirmação do término da reação a mistura foi transferida para um sistema em coluna de celite, adicionando-se um pouco de éter dietílico ao balão para auxiliar o processo. De seguida realizou-se filtração sob vácuo e lavagem com mais 140 mL de éter dietílico. Esta etapa tem como objetivo reter na celite as impurezas de selénio formadas durante a reação.

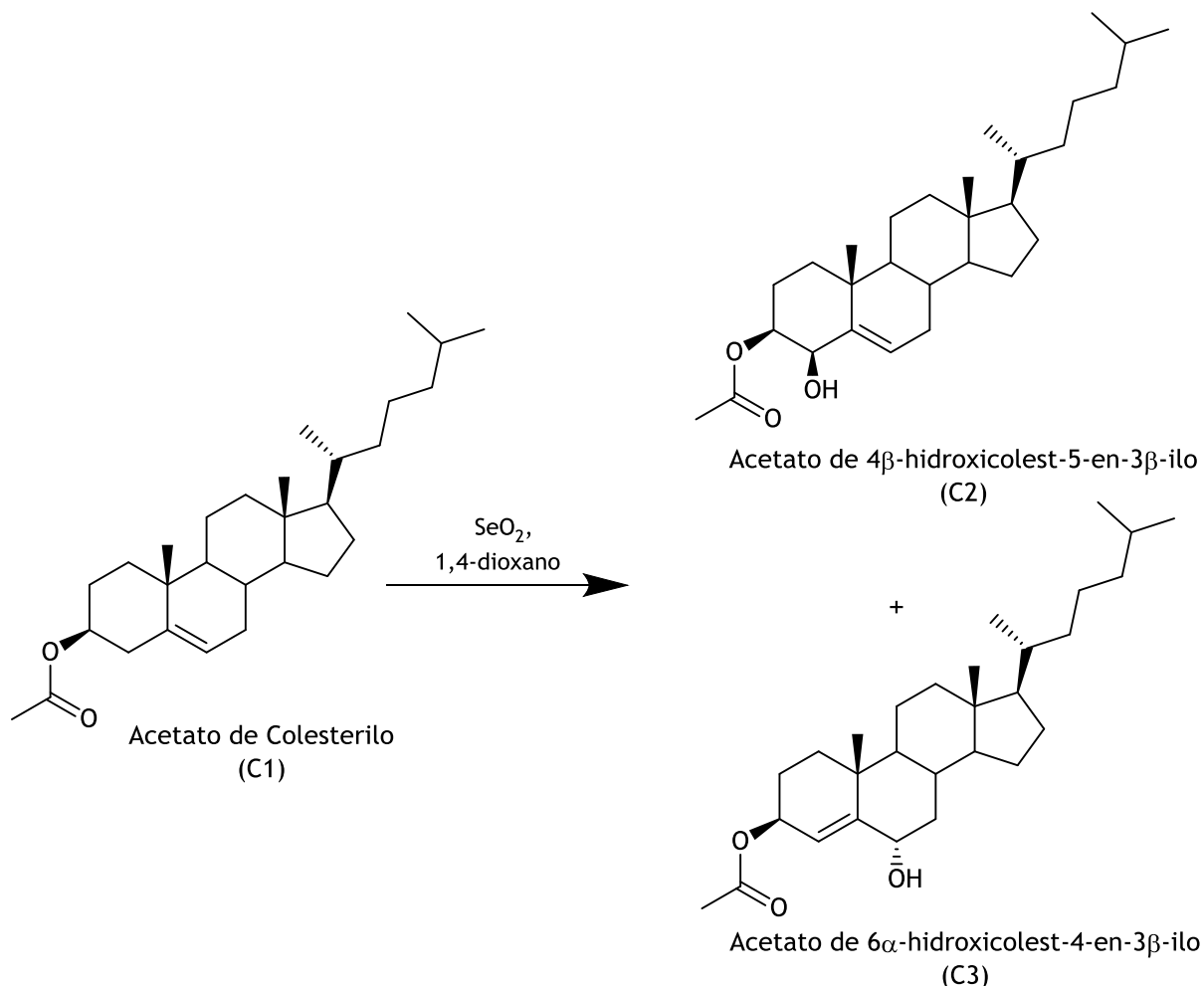
A fase orgânica foi lavada com solução saturada de NaCl (Brine) (2x40mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de filtrada, a fase orgânica foi evaporada no evaporador rotativo e obteve-se um óleo laranja, o qual foi seco em estufa de vácuo e temperatura.

Como, por observação por CCF, se verificou a presença de mais do que um produto para além do produto pretendido, houve necessidade de purificação deste composto através de cromatografia em coluna de sílica-gel (0,060 - 0,200 mm) (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo, 1:2 (V/V)), obtendo-se pós-coluna 495,4 mg de produto final, um sólido branco ( $\eta$  = 62%). Após análise por RMN foi possível observar os sinais correspondentes ao produto principal, que foram concordantes com os descritos na literatura para o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol) (C4) (7).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.61 (dd, 1H, J = 4.9 Hz e J = 1.19 Hz), 4.07 (dd, 1H, J = 3.7 Hz e J = 1.2 Hz), 3.49 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.84 (d, 3H, J = 6.5 Hz), 0.80 (dd, 6H, J = 6.6 Hz e J = 1.8 Hz), 0.61 (s, 3H).

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 142.99; 129.05; 72.72; 57.14; 56.32; 50.41; 42.53; 39.91; 39.73; 37.13; 36.40; 36.22; 36.00; 32.31; 32.04; 28.43; 28.23; 25.64; 24.47; 24.04; 23.04; 22.78; 21.27; 20.76; 18.93; 12.08.

### 3.1.2.2.2. 4 $\beta$ -hidroxilação do Acetato de Colesterilo



**Esquema 1.25** - Síntese do acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (C2) e do acetato de 6 $\alpha$ -hidroxicolest-4-en-3 $\beta$ -ilo (C3).

As condições reacionais foram semelhantes às da reação descrita no ponto 3.1.2.2.1., utilizando-se como substrato o acetato de colesterol (C1) (0,5 mmol, 214 mg). Mais uma vez, as quantidades de reagentes e solventes foram ajustadas ao número de moles de substrato: 1,4-dioxano (3,12 mL), água destilada (0,625 mL) e  $\text{SeO}_2$  (195 mg).

Ao fim de 43h, na CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 1:2 (V/V)) estavam presentes várias manchas, revelando que a reação resultou numa mistura de produtos.

Tal com descrito para a reação anterior, procedeu-se à filtração da mistura sob vácuo, passando por uma coluna de celite e, de seguida, isolou-se o produto exatamente nas mesmas

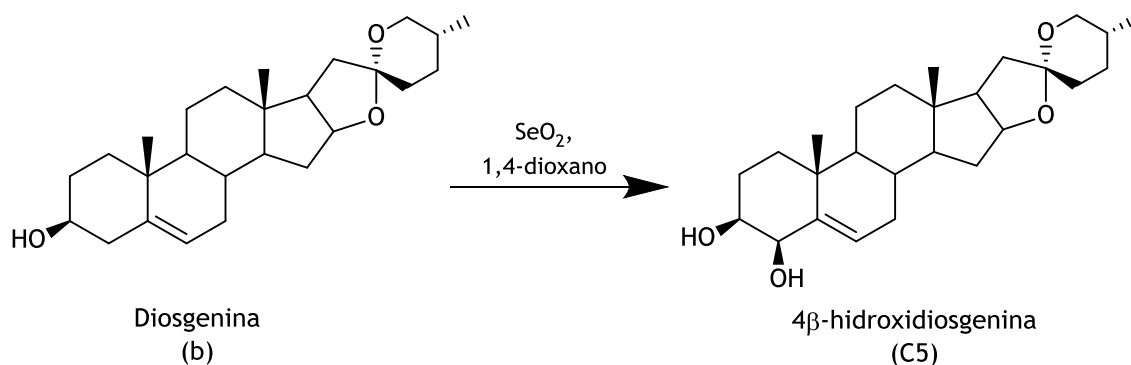
condições. Obteve-se um óleo alaranjado (230 mg), que foi seco em estufa de vácuo e temperatura.

Não tendo sido possível identificar o produto pretendido, foi necessário proceder ao seu isolamento por cromatografia em coluna de sílica-gel (0,060 - 0,200 mm) (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 1:5 (V/V)), obtendo-se pós-coluna 31,7 mg de produto final, um sólido amarelado ( $\eta = 14\%$ ), com  $R_f = 0,29$ . Após análise do produto por espectroscopia RMN foi possível concluir que a fração considerada correspondia ao acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (**C2**), no entanto, numa outra fração foi possível identificar um produto secundário, o derivado 6 $\alpha$ -hidroxilado (**C3**) ( $\eta = 5\%$ ).

$^1\text{H RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz): 5.63 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.18 (dd, 1H,  $J = 3.4$  Hz), 2.03 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.85 (d, 3H,  $J = 6.5$  Hz), 0.79 (dd, 6H,  $J = 6.6$  Hz e  $J = 1.9$  Hz), 0,61 (s, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz): 169.17; 140.51; 128.49; 74.63; 74.44; 55.83; 55.06; 49.21; 41.28; 38.63; 38.50; 35.94; 35.16; 35.15; 34.76; 31.04; 30.74; 27.19; 27.00; 23.23; 22.80; 21.80; 21.55; 20.70; 20.34; 20.03; 19.47; 17.69; 10.84.

### 3.1.2.2.3. 4 $\beta$ -hidroxilação da Diosgenina



Esquema 1.26 - Síntese da 4 $\beta$ -hidroxidosgenina (C5).

A reação decorreu em condições semelhantes às da reação descrita no ponto 3.1.2.2.1., utilizando-se como substrato a diosgenina (**b**) (2 mmol, 829,2 mg). As quantidades de reagentes e solventes foram ajustadas ao número de moles de substrato: 1,4-dioxano (12,48 mL), água destilada (2,5 mL) e  $\text{SeO}_2$  (780 mg).

O progresso da reação foi acompanhado pela realização de CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 3:1 (V/V)). Ao fim de 31h, a CCF revelou a presença de uma mancha principal correspondente ao produto pretendido com  $R_f = 0,60$  e algumas manchas correspondentes a produtos secundários.

Após confirmação do término da reação a mistura foi transferida para um sistema em coluna de celite, adicionando-se um pouco de éter dietílico ao balão para auxiliar o processo.



De seguida realizou-se filtração sob vácuo e lavagem com mais 140 mL de éter dietílico, de forma a reter as impurezas formadas durante a reação na celite.

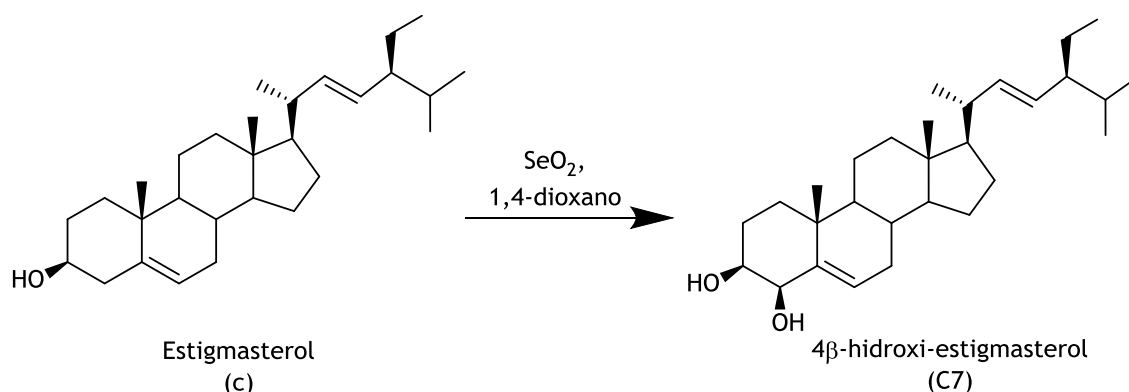
A fase orgânica foi lavada com Brine (2x40mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de filtrada, a fase orgânica foi evaporada no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado, que foi seco em estufa de vácuo e temperatura.

Como, por observação por CCF, se verificou a presença de mais do que um produto para além do produto pretendido, houve necessidade de purificação deste composto através de cromatografia em coluna de sílica (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 1:2 (V/V)), obtendo-se pós-coluna 265,7 mg de produto final, um sólido branco. O rendimento ( $\eta$ ) desta reação foi de 31%.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.61 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.07 (d, 1H,  $J = 3.7$  Hz), 3.48 (m, 2H), 3.31 (t, 1H,  $J = 10.9$  Hz), 1.14 (d, 3H,  $J = 2.7$  Hz), 0.90 (d, 3H,  $J = 6.8$  Hz), 0.72 (m, 6H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 128.44; 109.32; 80.81; 72.44; 66.88; 62.07; 56.67; 50.11; 41.63; 40.28; 39.72; 36.90; 36.16; 32.25; 31.83; 31.40; 30.32; 28.81; 25.40; 21.06; 20.36; 17.15; 16.30.

#### 3.1.2.2.4. 4 $\beta$ -hidroxilação do Estigmasterol



Esquema 1.27 - Síntese do 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C7).

As condições reacionais foram semelhantes às descritas para a reação 3.1.2.2.1., utilizando-se como substrato o estigmasterol (c) (0,5 mmol, 206,3 mg). As quantidades de reagentes e solventes foram ajustadas ao número de moles de substrato: 1,4-dioxano (3,12 mL), água destilada (0,625 mL) e SeO<sub>2</sub> (195 mg).

O progresso da reação foi acompanhado por CCF (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 1:1 (V/V)). Ao fim de 51h, a CCF revelou a presença de uma mancha principal correspondente ao produto pretendido com  $R_f = 0,61$  e uma mancha correspondente a um produto secundário.

Após confirmação do término da reação a mistura foi transferida para um sistema em coluna de celite, adicionando-se um pouco de éter dietílico ao balão para auxiliar o processo. De seguida realizou-se filtração sob vácuo e lavagem com mais 140 mL de éter dietílico, de forma a reter o sólido formado durante a reação e outras impurezas na celite.

A fase orgânica foi lavada com Brine (2x40mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de filtrada, evaporou-se a fase orgânica no evaporador rotativo, obtendo-se um óleo acastanhado, que foi seco em estufa de vácuo e temperatura.

Como, por observação por CCF, se verificou a presença de mais do que um produto para além do produto pretendido, houve necessidade de purificação deste composto através de cromatografia em coluna de sílica-gel (0,060 - 0,200 mm) (eluente: acetato de etilo/éter de petróleo 40-60°C, 2:1 (V/V)), obtendo-se pós-coluna 101,7 mg de produto final, um sólido amarelado ( $\eta = 47\%$ ).

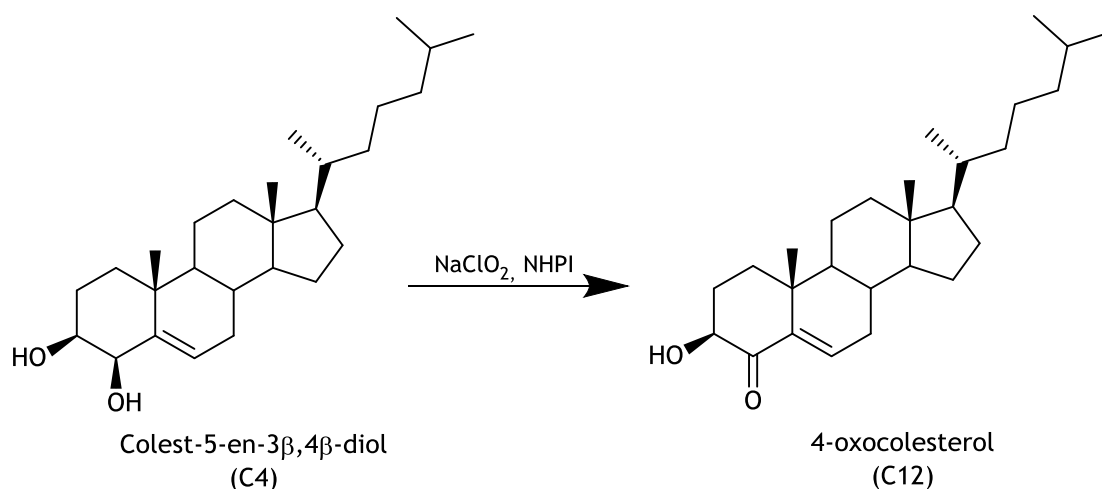
Após análise do produto por meio de espectroscopia <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN verificou-se a obtenção do 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C7).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 5.61 (m, 1H), 5.08 (dd, 1H,  $J = 15.2$  Hz e  $J = 8.5$  Hz), 4.95 (dd, 1H,  $J = 15.2$  Hz e  $J = 8.6$  Hz), 4.07 (d, 1H,  $J = 3.6$  Hz), 3.49 (m, 1H), 1.11 (s, 4H), 0.95 (d, 3H,  $J = 6.7$  Hz), 0.78 (m, 2H), 0.73 (d, 4H,  $J = 6.8$  Hz), 0.63 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 138.28; 129.34; 128.80; 72.51; 57.03; 55.93; 51.25; 50.24; 42.23; 40.48; 39.61; 36.94; 36.03; 32.09; 31.89; 31.84, 28.91; 25.41; 24.34; 21.22; 21.10; 21.07; 20.54; 19.00; 12.26; 12.06.

### 3.1.2.3. Obtenção de 4-oxoesteroides

#### 3.1.2.3.1. Oxidação Alílica do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol) com NaClO<sub>2</sub>, utilizando um catalisador orgânico (NHPI)

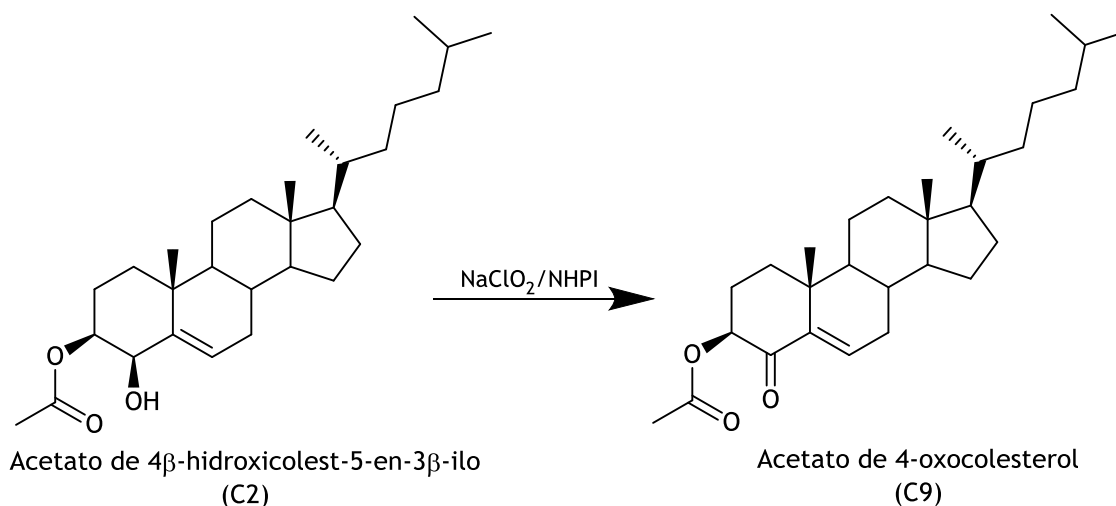


Esquema 1.28 - Síntese teórica do 4-oxocolesterol (C12).

Num balão de fundo redondo dissolveu-se 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (**C4**) (0,15 mmol, 60,85 mg) em 1,4-dioxano/água (3:1) (1,8 ml). A solução foi estabilizada à temperatura de 50°C e, de seguida, adicionou-se lentamente NaClO<sub>2</sub> (sólido, 80%) (0,45 mmol, 50,87 mg) e NHPI (0,015 mmol, 2,46 mg). A reação decorreu, com agitação magnética vigorosa e à temperatura de 50°C, durante 6h, após as quais a CCF (eluente: *n*-hexano/acetato de etilo, 1:1 (V/V)) revelou a presença de várias manchas, entre as quais uma, de maior intensidade, parecia corresponder ao produto desejado (R<sub>f</sub> = 0,29).

A reação foi parada e a mistura reacional resultante foi colocada em contacto com uma solução de sulfito de sódio a 10% (48 ml) durante várias horas. De seguida fez-se extração com éter etílico (3x40 ml). A fase orgânica foi, sucessivamente, lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (20 ml) e com água destilada (20 ml), seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro e evaporada, obtendo-se um óleo alaranjado, que foi seco na estufa de vácuo e temperatura. O produto bruto da reação foi analisado por <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN, concluindo-se que foi obtida uma mistura complexa de produtos.

### 3.1.2.3.2. Oxidação Alílica do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo com NaClO<sub>2</sub>, utilizando um catalisador orgânico (NHPI)



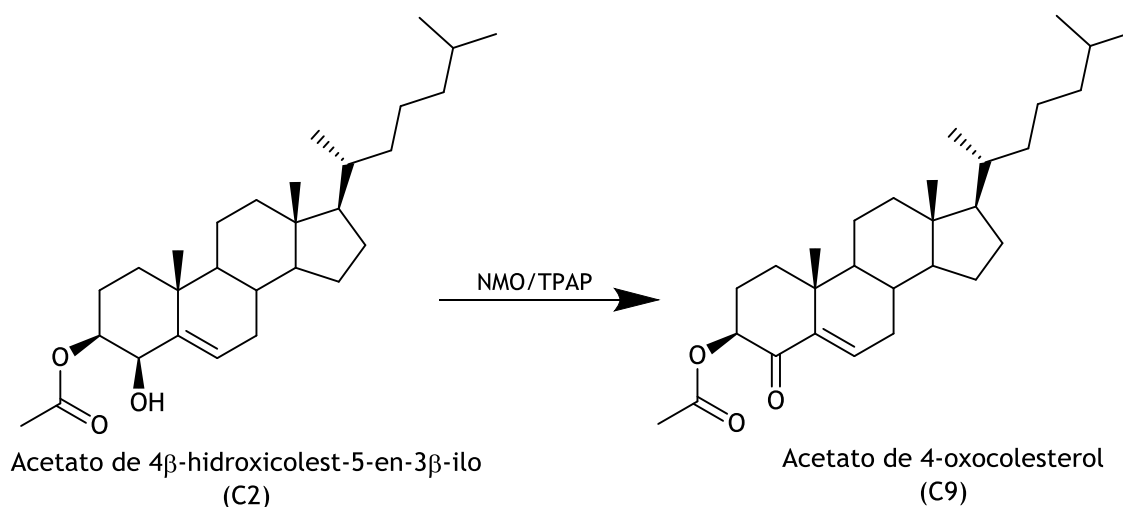
Esquema 1.29 - Síntese do acetato de 4-oxocolesterol (C9).

A reação decorreu nas mesmas condições que a descrita no ponto 3.1.2.3.1., utilizando-se, neste caso, como substrato o acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (**C2**) (0,15 mmol, 66,69 mg). Uma vez que o número de moles de substrato é o mesmo que na referida reação, utilizaram-se as mesmas quantidades de reagentes e solventes.

Ao fim de 27h a CCF (eluente: *n*-hexano/acetato de etilo, 1:1 (V/V)) revelou a presença de várias manchas, entre as quais uma de maior intensidade que parecia corresponder ao produto desejado (R<sub>f</sub> = 0,71). Todo o procedimento pós-reacional foi semelhante ao descrito para a reação anterior, obtendo-se um óleo laranja (14,1 mg).

A análise por <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN revelou a presença de uma mistura complexa de produtos.

### 3.1.2.3.4. Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo com NMO/TPAP:



Esquema 1.30 - Síntese do acetato de 4-oxocolesterol (C9).

Num balão de fundo redondo adicionou-se o substrato acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (C2) (0,15 mmol, 66,7 mg), TPAP (2,6 mg), NMO (26,3 mg), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,75 mL) e AMS (do inglês *Activated Molecular Sieves*) (30 mg). A reação decorreu em atmosfera de azoto, à temperatura ambiente, durante 9h, após as quais a CCF (eluente: acetato de etilo/*n*-hexano, 1:4 (V/V)) revelou o aparecimento de uma mancha principal correspondente ao produto pretendido com R<sub>f</sub> = 0,63, uma mancha de cor menos intensa correspondente a um produto secundário (R<sub>f</sub> = 0,09) e uma terceira mancha de fraca intensidade correspondente ao substrato, concluindo-se que a reação não estava completa.

A mistura foi transferida para um sistema em coluna de celite adicionando-se 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ao balão para auxiliar o processo, seguindo-se filtração sob vácuo.

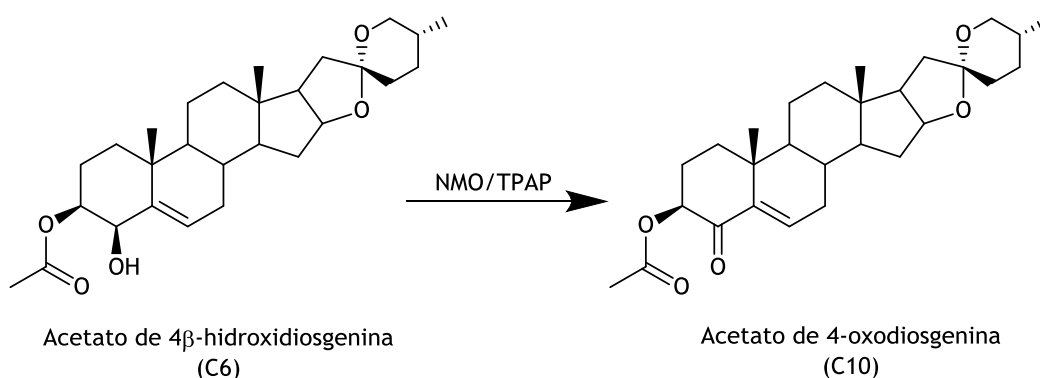
A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e água destilada (10 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de filtrada, evaporou-se a fase orgânica no evaporador rotativo, obtendo-se um sólido branco (39,6 mg), que foi seco em estufa de vácuo e temperatura.

Após análise por espectroscopia de <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN verificou-se a obtenção do produto desejado ( $\eta$  = 60%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 6.30 (dd, 1H, J = 5.1 e J = 2.6 Hz), 5.14 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1,97 (m, 3H), 0.92 (s, 2H), 0.85 (d, J = 6.6, 3H), 0.80 (dd, 7H, J = 6.6 e J = 1.8 Hz), 0.62 (s, 2H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 197.77; 170.19; 144.67; 134.16; 76.15; 56.41; 56.10; 49.14; 42.42; 39.51; 39.18; 36.16; 35.76; 34.60; 31.69; 31.13; 28.17; 28.02; 25.68; 24.15; 23.83; 22.82; 22.56; 21.40; 21.15; 20.87; 18.71; 11.94; 1.02.

### 3.1.2.3.5. Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina com NMO/TPAP:



Esquema 1.31 - Síntese do acetato de 4-oxidiosgenina (C10).

A reação decorreu nas mesmas condições que a reação descrita no ponto 3.1.2.3.4., tendo sido utilizado como substrato o acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C6) (0,20 mmol, 94,5 mg). As quantidades de reagentes e solventes foram adaptadas ao número de moles de substrato utilizado: TPAP (3,52 mg), NMO (35 mg) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

Ao fim de 15h a CCF (eluente: acetato de etilo/*n*-hexano, 1:1 (V/V)) revelou o aparecimento de uma mancha principal correspondente ao produto pretendido com R<sub>f</sub> = 0,88 e duas manchas de cor menos intensa correspondentes a produtos secundários.

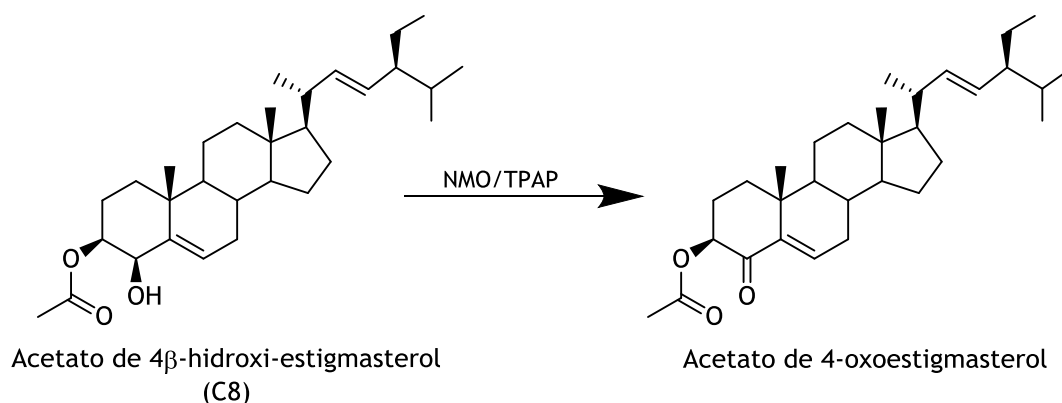
A mistura foi transferida para um sistema em coluna de celite adicionando-se 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ao balão para auxiliar o processo, seguindo-se filtração sob vácuo.

A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e água destilada (10 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de filtrada, evaporou-se a fase orgânica no evaporador rotativo, obtendo-se um sólido amarelado (61,7 mg), que foi seco em estufa de vácuo e temperatura. O rendimento desta reação foi de 66%, tendo a análise <sup>1</sup>H RMN e <sup>13</sup>C RMN confirmado a presença do acetato de 4-oxidiosgenina (C10).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 6.29 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.30 (t, 2H, J = 10.9 Hz), 2.10 (d, 3H, J = 2.1 Hz), 2.03 (s, 1H), 2.00 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 1.94 (s, 1H), 1.19 (s, 10H), 1.17 (s, 1H), 1.08 (s, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (dd, 5H, J = 6.9 e J = 3.1 Hz), 0.73 (s, 10H).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz): 170.19; 144.67; 133.72; 109.31; 80.66; 76.09; 66.89; 62.07; 56.16; 49.04; 41.63; 39.29; 34.57; 31.80; 31.73; 31.40; 30.71; 30.30; 29.71; 28.80; 25.64; 21.42; 20.98; 20.86; 17.14; 16.35; 14.52; 1.02.

### 3.1.2.3.6. Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol com NMO/TPAP:



Esquema 1.32 - Síntese teórica do acetato de 4-oxoestigmasterol.

A reação decorreu nas mesmas condições que a reação descrita no ponto 3.1.2.3.4., tendo sido utilizado como substrato o acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C8) (0,20 mmol, 97,4 mg). As quantidades de reagentes e solventes foram adaptadas ao número de moles de substrato utilizado: TPAP (3,52 mg), NMO (35 mg) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL).

Ao fim de 10h a CCF (eluente: acetato de etilo/*n*-hexano, 1:1 (V/V)) revelou o aparecimento de várias manchas, uma delas com maior intensidade com R<sub>f</sub> = 0,91.

A mistura foi transferida para um sistema em coluna de celite adicionando-se 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ao balão para auxiliar o processo, seguindo-se filtração sob vácuo. A fase orgânica foi lavada com NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) e água destilada (10 mL) e seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro. Depois de filtrada, evaporou-se a fase orgânica em evaporador rotativo, obtendo-se um sólido acinzentado (88,3 mg), que foi seco em estufa de vácuo e temperatura. O produto foi analisado por RMN, concluindo-se que não correspondia ao produto pretendido uma vez que o espectro não evidenciava o sinal correspondente à cetona na posição 4.

## 3.2. Avaliação Biológica

### 3.2.1. Culturas Celulares

Para o ensaio de avaliação biológica apenas foi utilizada uma linha celular, nomeadamente de células NHDF, adquirida à *American Type Culture Collection* (ATCC). Esta linha celular é constituída por células saudáveis de fibroblastos humanos provenientes da derme de um indivíduo adulto.

As culturas celulares foram efetuadas em frascos de cultura com superfície de crescimento de 75cm<sup>2</sup>, a 37°C numa incubadora com atmosfera humidificada contendo 5% de CO<sub>2</sub>. O meio de cultura utilizado foi o RPMI 1640 (*Sigma Aldrich*) suplementado com 10% de FBS (do inglês *Fetal Bovine Serum*), 2 mM de L-glutamina, 10 mM de HEPES, 1 mM de piruvato de sódio e 1% de antibiótico antimicótico Ab (10,000 U/mL de penicilina G, 100 mg/mL de estreptomicina e 25 µg/mL de anfotericina B).

A cada 2-3 dias o meio de cultura foi sendo renovado até as células atingirem uma confluência entre 90 a 95%, momento após o qual se procedeu à sua tripsinização. O processo de tripsinização consiste na remoção das células aderidas ao fundo do frasco de cultura com recurso a uma solução de tripsina de 0,5 g/L com 0,02 g/L de EDTA (do inglês *Ethylendiamine Tetraacetic Acid*). Neste ensaio de avaliação biológica as células NHDF foram utilizadas na passagem 6.

Previamente à realização do ensaio, procedeu-se à contagem das células numa câmara de Neubauer com recurso ao ensaio de exclusão com *Trypan-Blue*. Posteriormente, as células foram adequadamente diluídas no meio de cultura apropriado, sendo a densidade celular pretendida após a diluição de  $2 \times 10^4$  células/mL.

### **3.2.2. Preparação e Armazenamento das Soluções de Compostos**

Foi preparada uma solução-mãe de cada composto com 1 mL de volume, utilizando como solvente DMSO (*Fisher Scientific*). A concentração das soluções-mãe foi de 1 mM e 5mM. As soluções de compostos a utilizar no ensaio de avaliação biológica foram preparadas por diluição da solução-mãe de cada composto com o meio de cultura adequado à linha celular em questão. O nível máximo de concentração de DMSO envolvido nos ensaios foi de 1%. Todas as soluções foram armazenadas a 4°C até à sua utilização, durante não mais de 24h.

### **3.2.3. Tratamento das células com os compostos**

Após contagem e posterior diluição em meio de cultura, as células foram semeadas numa placa de 96-*multiwells* da VWR adicionando-se 100 µL da suspensão obtida e incubadas durante 48h para permitir a sua aderência ao fundo do poço. Após as 48h, o meio foi aspirado e substituído pelo mesmo volume das soluções de compostos. As células foram então incubadas com as soluções de compostos durante 48h.

### **3.2.4. Ensaio de MTT**

Para a avaliação da influência dos compostos sintetizados ao nível da proliferação celular foi utilizado o método colorimétrico do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) (26). Após o período de incubação das células com as soluções de compostos, procedeu-se à aspiração do meio de cultura e posterior lavagem das células com 100 µL de uma solução de PBS (do inglês *Phosphate Buffer Saline*) contendo NaCl (137 mM), KCl (2,7 mM), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (10 mM) e KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,8 mM) dissolvidos em água destilada. Após a aspiração da solução de PBS adicionou-se 100 µL da solução de MTT a 5mg/mL a cada poço. Esta solução foi preparada com meio de cultura (sem soro e antibiótico) e PBS. As células foram, de seguida, incubadas a 37°C durante 4h. Finalizado o período de incubação removeu-se o meio com MTT dos poços e dissolveram-se os cristais de formazano em DMSO. A leitura das absorvâncias a 570 nm foi efetuada através de um espetrofotómetro de microplacas da *BIO-RAD xMark™*. Para efeitos de controlo negativo, consideraram-se os poços com células que não foram tratadas com compostos. Como controlo positivo foi utilizado o 5-FU (5-fluorouracilo). (25, 27)

## 4. Resultados e Discussão

### 4.1. Síntese Química

Na abordagem sintética utilizada para produzir os  $\Delta^5$ -esteroides oxidados na posição 4 tentou-se, em primeiro lugar, perceber qual o método mais viável para a produção das moléculas idealizadas. Neste sentido, foram analisados métodos diretos e indiretos de síntese destes compostos (Figura 1.3). O colesterol foi o primeiro substrato utilizado, dado que a maioria das reações de oxidação em C4 reportadas na literatura estão descritas para este esteroide. Após se ter efetuado o estudo destas reações com o colesterol prosseguiu-se para outros substratos, como a diosgenina e o estigmasterol,  $\Delta^5$ -fitosteróis bastante relevantes na terapêutica e para a produção de outros esteroides importantes para o ser humano (5, 6) (Esquema 1.33).

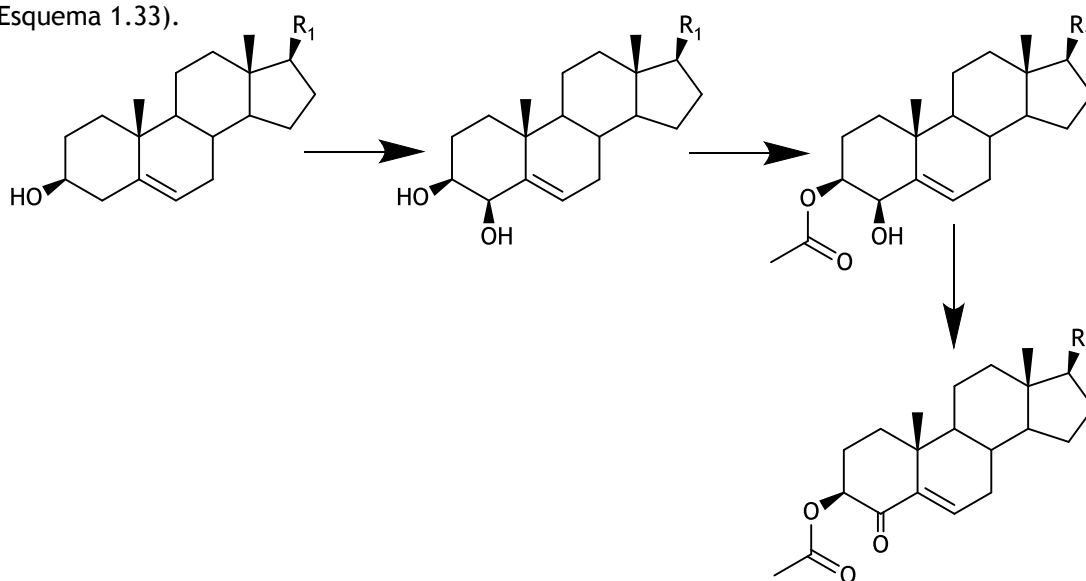


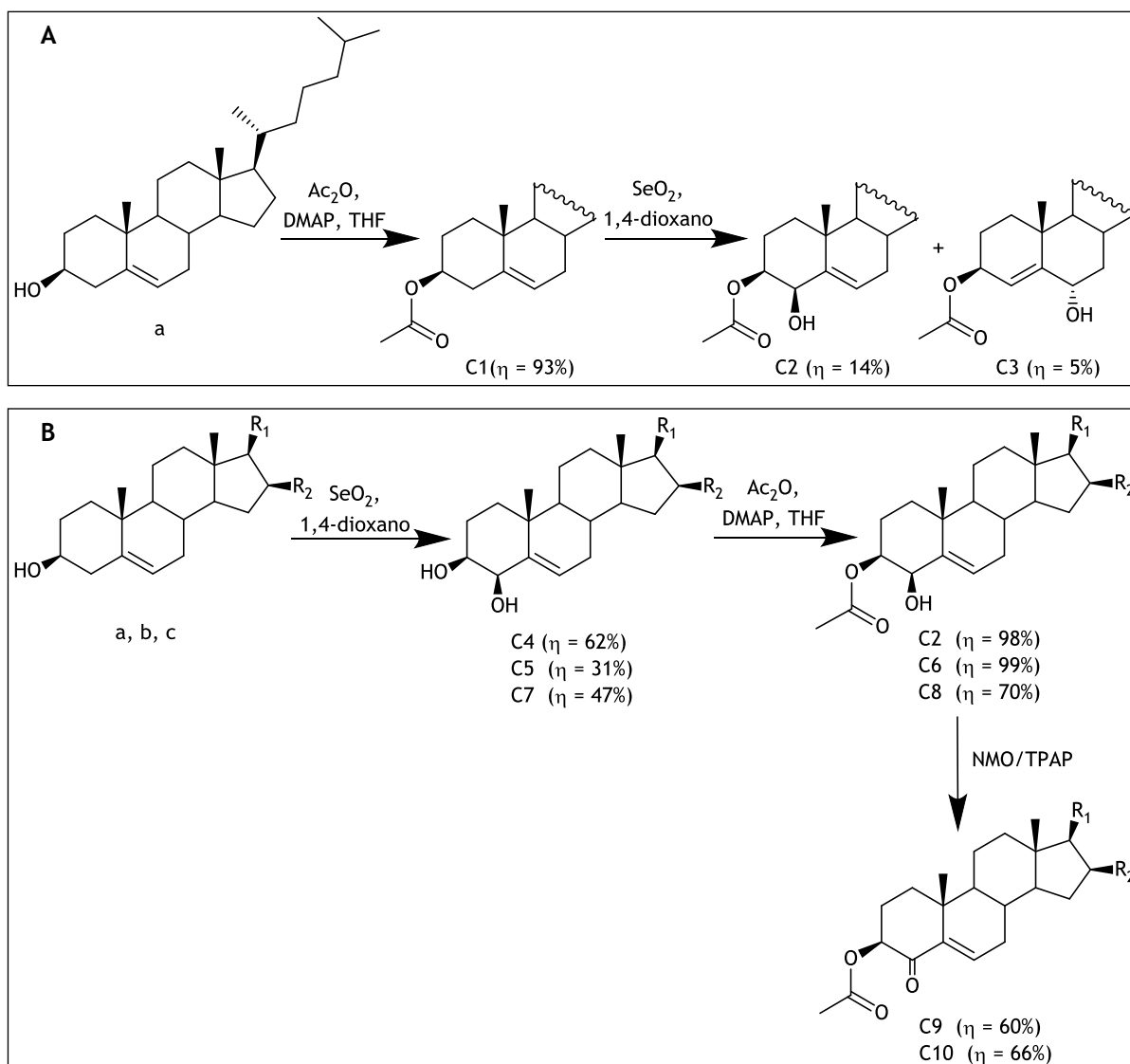
Figura 1.3 - Etapas da síntese idealizada.

Quando o objetivo é uma oxidação parcial da molécula e a reação não é seletiva, é fundamental a utilização de grupos protetores para impedir a oxidação de porções da molécula que devem permanecer inalteradas, como acontece neste caso com o grupo hidroxila da posição 3. Um dos processos mais comuns para a proteção de álcoois é sua acetilação. A reação de acetilação é extremamente importante em síntese química, uma vez que permite proteger grupos funcionais que não se pretende que sejam afetados por outra reação e é fácil de remover mediante uma simples hidrólise (27).

Numa primeira abordagem procedeu-se à acetilação do colesterol. Inicialmente pensou-se que o ideal seria acetilar o grupo hidroxila da posição 3 antes de qualquer reação de oxidação, de forma a evitar a sua conversão a cetona. No entanto, verificou-se que a reação de 4 $\beta$ -hidroxilação com  $\text{SeO}_2$  não afetou o grupo hidroxila da posição 3 e que o rendimento de obtenção do produto 4 $\beta$ -hidroxilado é superior quando se realiza a 4 $\beta$ -hidroxilação primeiro e, seguidamente, a acetilação (62%) do que quando se inverte a ordem destas reações (14%). Nesta abordagem, o grupo hidroxila da posição 4 não é acetilado, o que pode ser explicado pelo elevado impedimento estereoquímico característico desta posição pela presença dos



grupos metilo angulares na mesma face (β) da molécula que esse grupo funcional, dificultando o ataque do grupo acetoxilo (1).



Compostos	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Colesterol (a) e seus derivados (C1, C2, C3, C4, C9)		- H
Diosgenina (b) e seus derivados (C5, C6, C10)		
Estigmasterol (c) e seus derivados (C7, C8)		- H

Esquema 1.33 - Esquema geral de síntese.

A reação de acetilação foi realizada nas mesmas condições para todos os substratos, decorrendo à temperatura ambiente e utilizando-se THF como solvente, Ac<sub>2</sub>O como agente acetilante e DMAP como catalisador (25). Trata-se de uma reação simples e já bastante conhecida, pelo que os resultados foram concordantes com o esperado.

Quanto à oxidação propriamente dita, como já foi referido, o propósito deste trabalho de investigação seria obter dois tipos de moléculas potencialmente bioativas: derivados 4β-hidroxilados e derivados 4-cetona dos esteroides tomados como ponto de partida.

A reação de 4β-hidroxilação foi relativamente pacífica, tendo sido reproduzido apenas um conjunto de condições reacionais já amplamente testadas e estudadas para o efeito. O substrato foi dissolvido em 1,4-dioxano e adicionou-se água destilada e SeO<sub>2</sub>, colocando-se depois a mistura em agitação magnética a 80 °C (12, 25).

Os derivados 4-cetona foram obtidos por um processo indireto. Pelos motivos enunciados na secção anterior, seria preferível a síntese direta, no entanto esta ainda é extremamente difícil de se conseguir e a literatura é escassa, sendo o trabalho mais relevante até agora nesta temática o de Crich *et al.* (24), que apresentam um processo eficiente porém difícil de reproduzir por requerer um catalisador sintetizado pelos próprios autores e que, por isso, não se encontra disponível comercialmente. Assim, após a 4β-hidroxilação, para a conversão do álcool a cetona foram testados dois processos de oxidação de forma a selecionar o mais eficiente. Num deles, o substrato foi dissolvido em 1,4-dioxano/água e, após estabilização da solução à temperatura de 50 °C, adicionou-se NaClO<sub>2</sub> e NHPI (22). A mistura foi colocada em agitação magnética a 50 °C. O outro processo baseou-se na utilização de NMO como agente oxidante, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente e TPAP como catalisador. A reação decorreu em atmosfera de azoto, à temperatura ambiente e com adição de AMS destinadas a captar moléculas de água que eventualmente se formassem durante a reação (7).

A Tabela 1.2 resume as condições aplicadas nas várias reações desenvolvidas, bem como os respetivos resultados obtidos.

Em geral, as reações de acetilação com vista a proteger o grupo hidroxilo na posição 3 correram bem, obtendo-se o derivado 3 acetilado com rendimentos acima de 90%, à exceção da acetilação do 4β-hidroxi-estigmasterol, cujo rendimento foi de 70%.

As reações de oxidação do colesterol, diosgenina e estigmasterol deram origem aos respetivos derivados 4β-hidroxilados. No entanto, os rendimentos associados não foram ao encontro das expectativas, sobretudo no que diz respeito à 4β-hidroxidiosgenina e ao 4β-hidroxi-estigmasterol. A oxidação do acetato de colesterilo com SeO<sub>2</sub> levou à formação de dois produtos distintos, o derivado 4β-hidroxilado (maioritário) e o derivado 6α-hidroxilado (18), contrariamente ao que aconteceu usando o colesterol como substrato. Mais uma vez, esta ausência de seletividade da reação poderá estar relacionada com a maior facilidade de acesso à posição 6 em termos estereoquímicos relativamente à posição 4, mais ainda na face α da molécula (1).

Tabela 1.2 - Resumo da informação relativa às reações desenvolvidas.

	Reação	Reagentes e Solventes	Condições Reacionais	Produtos Obtidos	Rfs	$\eta$
Derivados do Colesterol	Acetilação do Colesterol	THF; Ac <sub>2</sub> O; DMAP	t.a.	Acetato de Colesterilo (C1)	0,93	93%
	Oxidação do Acetato de Colesterilo	1,4-dioxano; H <sub>2</sub> O; SeO <sub>2</sub>	80 °C	Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (C2) + Acetato de 6 $\alpha$ -hidroxicolest-4-eno (C3)	0,29 0,16	14% + 5%
	4 $\beta$ -hidroxilação do Colesterol	1,4-dioxano; H <sub>2</sub> O; SeO <sub>2</sub>	80 °C	4 $\beta$ -hidroxicolesterol (C4)	0,67	62%
	Acetilação do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol	THF; Ac <sub>2</sub> O; DMAP	t.a.	Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-eno (C2)	0,62	98%
	Oxidação do 4 $\beta$ -hidroxicolesterol com NaClO <sub>2</sub>	1,4-dioxano/água (3:1); NaClO <sub>2</sub> (80%); NHPI	50 °C	Mistura complexa de produtos	0,29	-
	Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol com NaClO <sub>2</sub>	1,4-dioxano/água (3:1); NaClO <sub>2</sub> (80%); NHPI	50 °C	Mistura complexa de produtos	0,71	-
	Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol com NMO/TPAP	TPAP; NMO; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; AMS	Atmosfera de Azoto; t.a.	Acetato de 4-oxocolesterol (C9)	0,63	60%
Derivados da Diosgenina	4 $\beta$ -hidroxilação da Diosgenina	1,4-dioxano; H <sub>2</sub> O; SeO <sub>2</sub>	80 °C	4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C5)	0,60	31%
	Acetilação da 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina	THF; Ac <sub>2</sub> O; DMAP	t.a.	Acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C6)	0,73	99%
	Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina com NMO/TPAP	TPAP; NMO; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; AMS	Atmosfera de Azoto; t.a.	Acetato de 4-oxodiosgenina (C10)	0,88	66%
Derivados do Estigmasterol	4 $\beta$ -hidroxilação do Estigmasterol	1,4-dioxano; H <sub>2</sub> O; SeO <sub>2</sub>	80 °C	4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C7)	0,61	47%
	Acetilação do 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol	THF; Ac <sub>2</sub> O; DMAP	t.a.	Acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C8)	0,82	70%
	Oxidação do Acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol com NMO/TPAP	TPAP; NMO; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; AMS	Atmosfera de Azoto; t.a.	Mistura complexa de produtos	0,91	-

A reação de oxidação dos derivados 4 $\beta$ -hidroxilados com NaClO<sub>2</sub>/NHPI (22) foi testada no 4 $\beta$ -hidroxicolesterol e no acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol, dando origem, em ambos os casos, a uma mistura complexa de produtos que não foi possível separar. Por esse motivo, descartou-se este método como possível forma de obter os derivados 4-cetona.

A síntese de acetato de 4-oxocolesterol e acetato de 4-oxodiosgenina foi bem-sucedida com NMO/TPAP com rendimento de 60% e 66%, respetivamente. O mesmo não foi possível ao

utilizar como substrato o acetato de 4-hidroxi-estigmasterol, tendo-se obtido uma mistura complexa de produtos, o que poderá estar relacionado com o impedimento estereoquímico que se verifica naquela zona da molécula e que, no caso do acetato de 4-hidroxi-estigmasterol, não permitiu a sua oxidação a acetato de 4-oxo-estigmasterol.

A estrutura dos compostos foi comprovada através da comparação dos dados de  $^1\text{H}$  RMN e  $^{13}\text{C}$  RMN obtidos com os dados evidenciados na literatura, nomeadamente para o acetato de colesterilo (C1) (9), o acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (C2) (7, 18), o o acetato de 6 $\alpha$ -hidroxicolest-4-en-3 $\beta$ -ilo (C3), o colest-5-en-3 $\beta$ ,4 $\beta$ -diol (C4) (7, 9, 18), a 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C5) (18), o acetato de 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina (C6) (28) e o acetato de 4-oxocolesterol (C9) (7). O acetato de 4-oxodiosgenina é um composto novo, não tendo sido descrita a sua obtenção até agora, pelo que o seu espectro de RMN foi analisado e interpretado tendo como referência o sinal correspondente à cetona do acetato de 4-oxocolesterol.

## 4.2. Avaliação Biológica

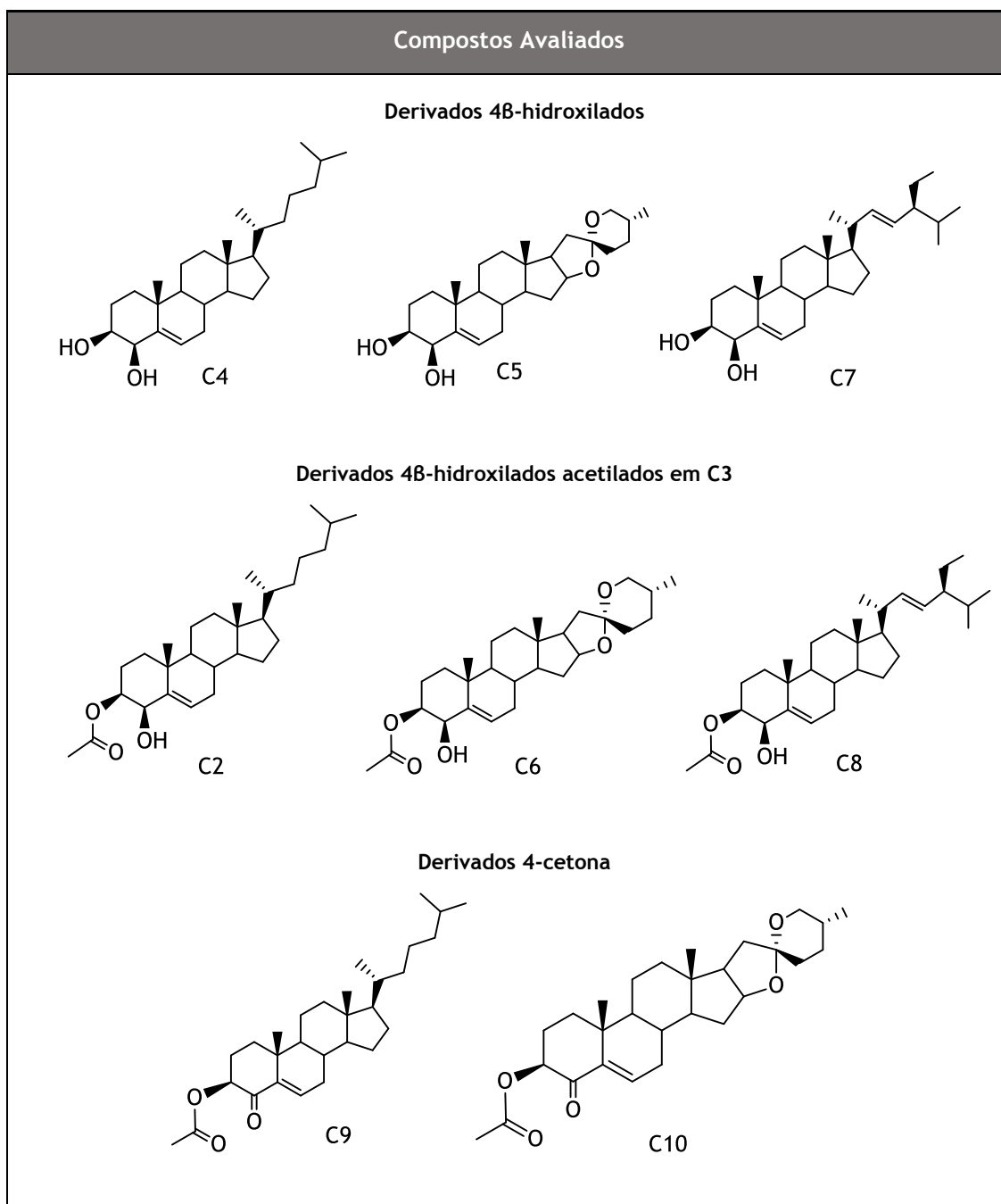
Para avaliar os efeitos dos compostos sintetizados na proliferação celular foi efetuado um ensaio MTT. O MTT é um composto metabolizado na mitocôndria de células viáveis, dando origem a cristais de formazano, cuja cor arroxeadada se intensifica após dissolução. O referido ensaio baseia-se neste princípio, quantificando-se os efeitos citotóxicos dos compostos através da medição da absorvância a 570 nm dos cristais insolúveis diluídos em DMSO, pelo que se classifica como um método colorimétrico. Quanto maior a absorvância, maior a viabilidade celular e maior o número de células vivas. (28)

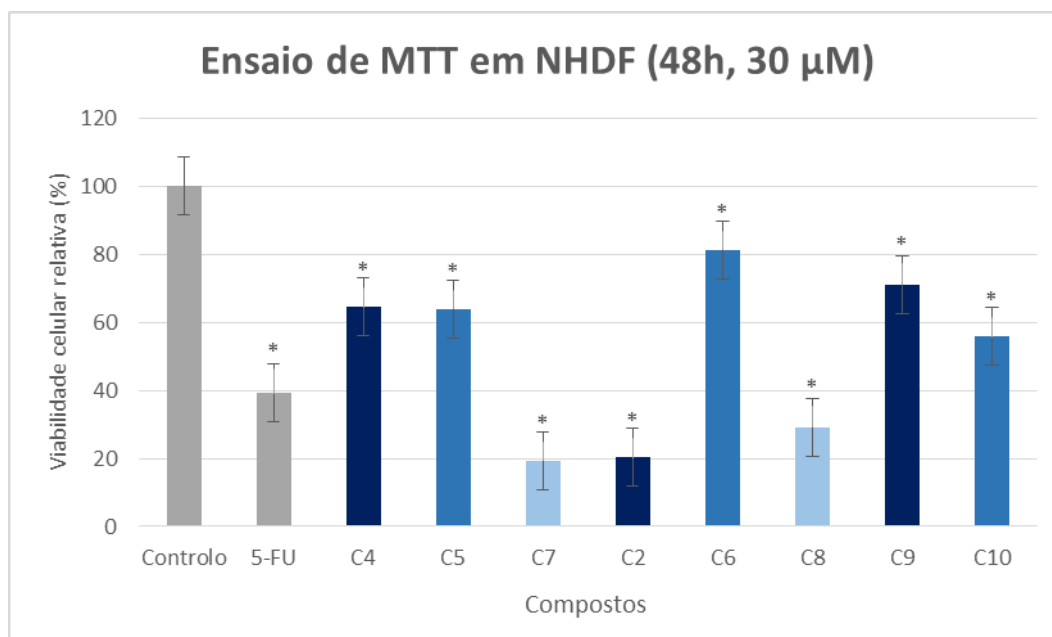
Neste caso, os compostos foram testados apenas em células NHDF, com as quais foi realizado um ensaio independente em octuplicado.

Os compostos avaliados neste ensaio foram os derivados 4 $\beta$ -hidroxilados do colesterol, diosgenina e estigmasterol (C4, C5 e C7, respetivamente), os respetivos derivados acetilados (C2, C6 e C8) e ainda os derivados acetilados com a cetona na posição 4 do colesterol e da diosgenina (C9 e C10, respetivamente). Na Tabela 1.3 estão compiladas as estruturas químicas dos compostos avaliados.

Foi então realizado um ensaio de *screening* em que as células foram incubadas com os compostos a uma concentração de 30  $\mu\text{M}$  em placas 96-*multiwells* durante 48h, cujos resultados são apresentados no Gráfico 1.1. A viabilidade celular foi expressa em percentagem relativamente às absorvâncias obtidas nos controlos negativos.

Tabela 1.3 - Estruturas químicas dos compostos avaliados no ensaio de MTT.





**Gráfico 1.1** - Resultados do ensaio de MTT relativamente à proliferação das células NHDF após incubação de 48h com as soluções dos compostos a 30 µM. Os dados são expressos na forma de viabilidade celular em percentagem (%) relativamente ao controlo negativo, sendo os valores obtidos referentes à média ± desvio padrão. A significância estatística dos dados foi averiguada através de um teste *t*-Student (*p*) dos dados relativamente ao controlo negativo (\**p* < 0,05 indica significância estatística) C4 - 4β-hidroxicolesterol; C5 - 4β-hidroxi-diosgenina; C7 - 4β-hidroxi-estigmasterol; C2 - Acetato de 4β-hidroxicolesterol; C6 - Acetato de 4β-hidroxi-diosgenina; C8 - Acetato de 4β-hidroxi-estigmasterol; C9 - Acetato de 4-oxocolesterol; C10 - Acetato de 4-oxodiosgenina;

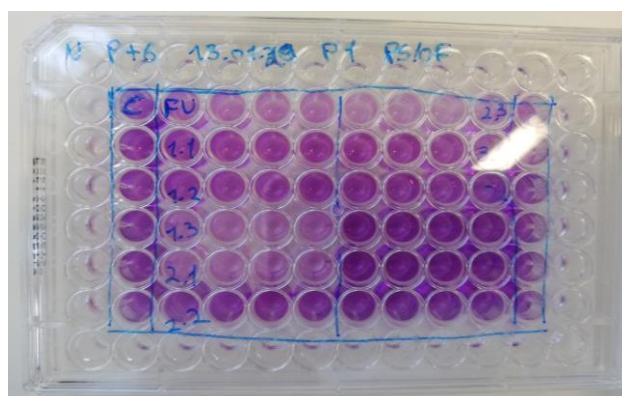
No Gráfico 1.1 é possível verificar que os compostos C2, C7 e C8 foram aqueles que demonstraram maior citotoxicidade na linha celular NHDF. Estes compostos demonstraram inclusive atividade citotóxica superior à do 5-FU, tendo originado valores de viabilidade celular inferiores a 30%. Os restantes compostos também demonstraram alguma atividade antiproliferativa, contudo menos marcada que a dos anteriores.

Em relação aos compostos com o núcleo-base do colesterol, a acetilação parece exercer um papel importante na atividade antiproliferativa, já que a redução da viabilidade celular é consideravelmente mais acentuada com o acetato de 4β-hidroxicolesterol (C2) do que com o 4β-hidroxicolesterol (C4). O mesmo se pode dizer relativamente ao grupo hidroxilo em C4, que parece desencadear maior citotoxicidade do que a presença do grupo cetona na mesma posição. Já no caso dos derivados do estigmasterol, apesar de ambos terem demonstrado uma redução significativa da viabilidade celular relativamente ao controlo negativo, esta parece ser ligeiramente mais acentuada com o 4β-hidroxi-estigmasterol (C7) do que com o seu derivado acetilado (C8). A redução da viabilidade celular associada aos três derivados da diosgenina foi semelhante, pelo que esta não parece ser afetada pelas alterações estruturais efetuadas.

Nury *et al.* (7) debruçaram-se sobre a produção e avaliação biológica de esteroides oxidados em C4 e em C7, entre os quais constava o 4 $\beta$ -hidroxicolesterol. Os resultados da avaliação biológica revelaram que este composto, apesar de não evidenciar citotoxicidade, apresenta propriedades citostáticas. No ensaio de MTT realizado observou-se diminuição considerável da viabilidade celular, pelo que este composto parece apresentar atividade citotóxica. No entanto, para fazer uma verdadeira distinção entre ação citotóxica e ação citostática seria necessário recorrer a ensaios adicionais.

Em relação à 4 $\beta$ -hidroxidiosgenina, também já foi documentado o seu potencial citotóxico (28), apesar de neste ensaio não se ter revelado tão promissor como seria expectável.

Quanto aos restantes compostos, apesar de existir literatura relativa à sua síntese, exceto para o acetato de 4-oxodiosgenina, os dados relativos à sua influência na viabilidade celular são escassos ou mesmo nulos, pelo que é importante prosseguir com novas investigações nesta área.



**Figura 1.4** - Placa de 96-*multiwells* representativa do ensaio de MTT após diluição dos cristais de formazano com DMSO.

## 5. Conclusões e Perspetivas Futuras

Este trabalho de investigação teve como principal objetivo a síntese de derivados  $\Delta^5$ -esteroides oxidados em C4, explorando diversas formas de os obter, bem como a avaliação dos seus efeitos na viabilidade celular. De uma forma geral, foi possível chegar aos compostos pretendidos, à exceção do acetato de 4-oxoestigmasterol, que parece não se ter formado na reação de oxidação do acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol com NMO/TPAP. Ainda assim, com certeza futuramente será possível otimizar este processo de síntese. Ajustes de temperatura e a adoção de um mecanismo mais eficiente de controlo da presença de água no decorrer das reações são exemplos de possíveis medidas a tomar na tentativa de aumentar a eficiência desta síntese. Será igualmente interessante a exploração de novos métodos de síntese mais diretos para a obtenção de derivados 4-cetona, sem a necessidade de se sintetizar o intermediário 4-hidroxilado.

Através do ensaio de avaliação biológica, concluiu-se que o acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol (C2), o 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C7) e o acetato de 4 $\beta$ -hidroxi-estigmasterol (C8) foram os compostos que revelaram maior citotoxicidade em células NHDF, demonstrando efeito superior ao do 5-FU. Os restantes compostos também evidenciaram alguma citotoxicidade, no entanto, menos acentuada. O ensaio realizado constitui apenas um *screening* a uma concentração, sendo importante o desenvolvimento futuro de ensaios com várias concentrações para avaliar a relação concentração-resposta e, inclusive, tirar conclusões acerca da  $IC_{50}$  característica de cada composto, isto é, a concentração necessária para que o composto exerça 50% do seu efeito máximo.

Bastante pertinente seria ainda a realização de um novo ensaio MTT com outras linhas celulares, nomeadamente linhas cancerígenas, com o intuito de avaliar a seletividade dos compostos para este tipo de células relativamente a células saudáveis.



## 6. Referências Bibliográficas

- (1) Solomons G & Fryhle C. Química Orgânica. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC (2002);
- (2) Sarker SD & Nahar L. Chemistry for Pharmacy Students: General, Organic and Natural Product Chemistry. England: John Wiley and Sons Ltd (2007);
- (3) Lemke TL, Williams DA, Roche VF & Zito SW. Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins (2013);
- (4) Carey FA & Giuliano RM. Organic Chemistry. 9 ed. New York: McGraw-Hill; 2014;
- (5) Jesus M, Martins AP, Gallardo E, Silvestre S. Diosgenin: Recent Highlights on Pharmacology and Analytical Methodology. Journal of Analytical Methods in Chemistry, Hindawi Publishing Corporation. 2016 [citado em janeiro de 2020]. Disponível na internet: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4156293>;
- (6) Chaudhary J, Kaur N, Jain A, Kishore L. Stigmasterol: A Comprehensive Review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. 2011 [citado em janeiro de 2020]. 2 (9): 2259-2265;
- (7) 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. European Journal of Medicinal Chemistry. 2013 [citado em julho de 2019]; 70: 558-567. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.09.028>;
- (8) Salvador J, Carvalho J, Neves M, Silvestre S, Leitão A, Silva M & Melo L. Anticancer steroids: linking natural and semi-synthetic compounds. Natural Product Reports. 2013 [citado em setembro de 2019]; 30: 324-374. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1039/c2np20082a>;
- (9) Kawamoto H, Ohmori Y, Maekawa M, Shimada M, Mano N, Iida T. An efficient synthesis of 4 $\alpha$ - and 4 $\beta$ -hydroxy-7-dehydrocholesterol, biomarkers for patients with and animal models of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Chemistry and Physics of Lipids. 2013 [citado em agosto de 2019]; 175-176: 73-78. Disponível na internet: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2013.07.004>;
- (10) Lemaire-Ewing S, Prunet C, Montange T, Vejux A, Berthier A, Bessède G, Corcos L, Gambert P, Néel D & Lizard G. Comparison of the cytotoxic, pro-oxidant and pro-inflammatory characteristics of different oxysterols. Cell Biology and Toxicology. 2005 [citado em outubro de 2019] 21: 97-114. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1007/s10565-005-0141-2>;
- (11) Diczfalusy U, Kanebratt K, Bredberg E, Anderson T, Böttiger Y, Bertilsson L. 4 $\beta$ -Hydroxycholesterol as an endogenous marker for CYP3A4/5 activity. Stability and half-life of elimination after induction with rifampicin. British Journal of Clinical Pharmacology. 2008 [citado em setembro de 2019]; 67 (1): 38-43. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03309.x>;

- (12) 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. *Bulletin of the Korean Chemical Society*. 2009 [citado em agosto de 2019]; 30(1): 245-248. Disponível na internet: <https://doi.org/10.5012/bkcs.2009.30.1.245>;
- (13) Lockley W, Rees H & Goodwin T. Synthesis of Stereospecifically Labeled [4-<sup>3</sup>H] Cholesterol. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 1978 [citado em outubro de 2019]; XV: 413-423. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1002/jlcr.2580150148>;
- (14) Viger A, Marquet A, Barton DHR, Motherwell W & Zard S. Stereochemistry of the Reduction of 3 $\beta$ -Benzoyloxycholest-5-en-4-one with Sodium Borohydride. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*. 1982 [citado em agosto de 2019]; 1937-1940. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1039/P19820001937>;
- (15) Turley WA, Burrell RC, Bonacorsi SJ Jr, Goodenough AK & Onorato JM. Synthesis of [D4]- and [D7]-4 $\beta$ -hydroxycholesterols for use in a novel drug-drug interaction assay. *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. 2012 [citado em agosto de 2019]; 55: 61-65. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1002/jlcr.1952>;
- (16) Shibuya K. Novel Allylic Oxidation Using a Combination of Formic Acid and Selenium Dioxide, *Synthetic Communications*. 1994 [citado em agosto de 2019]; 24 (20): 2923-2941. Disponível na internet: <https://doi.org/doi:10.1080/00397919408010614>;
- (17) Poza J, Rega M, Paz V, Alonso B, Rodríguez J, Salvador N, Fernández A & Jiménez C. Synthesis and evaluation of new 6-hydroximinosteroid analogs as cytotoxic agentes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2007 [citado em agosto de 2019]; 15: 4722-4740. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.003>;
- (18) Ghosh P, Das J, Sarkar A, Ng S & Tiekink E. 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 [citado em agosto de 2019]; 68 (32): 6485-6491. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.05.110>;
- (19) Barton D & Crich D. Oxidation of Olefins with 2-pyridineseleninic anhydride. *Tetrahedron* 1985 [citado em agosto de 2019]; 4 (19): 4359-4364. Disponível na internet: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97207-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97207-2);
- (20) Glotter E, Greenfield S & Lavie D. Studies on Epoxides. Part III. Epoxidation of Allylic Alcohols with Chromium Trioxide. *Journal of the Chemical Society (C)*. 1968 [citado em agosto de 2019]; 1646-1653. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1039/J39680001646>;
- (21) Vilorio E, Meccia G & Usubillaga A. On the Synthesis of 4-Keto-Steroidal Alkaloids. *Journal of Natural Products*. 1992 [citado em agosto de 2019]; 55(9): 1178-1185;
- (22) Silvestre, S M. Novos processos de oxidação ambientalmente aceitáveis usando esteroides como substratos. Tese de Doutorado em Farmácia (Química Farmacêutica) apresentada à Faculdade de Farmácia de Coimbra. 2007 [citado em janeiro de 2020]; Disponível na internet: <http://hdl.handle.net/10316/215>;

- (23) Petrow VA & Starling WW. Steroids and Related Compounds. Part V. Steroid Diosphenols. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*. 1940 [citado em agosto de 2019]; 60-65. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1039/JR9400000060>;
- (24) Crich D & Zou Y. Catalytic Allylic Oxidation with a Recyclable, Fluorous Seleninic Acid. *Organic Letters*. 2004 [citado em agosto de 2019]; 6 (5): 775-777. Disponível na internet: <https://doi.org/10.1021/ol036501h>;
- (25) Mushfiq M, Sultanat & Rehman R. One-pot SeO<sub>2</sub> Oxidation of Steroidal Alkenes. *Oxidation Communications*. 2010 [citado em agosto de 2019]; 33(4): 898-904;
- (26) Mosmann T. Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays. *Journal of Immunological Methods*. 1983 [citado em janeiro de 2020]; 65: 55-63. Disponível na internet: [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(83\)90303-4](https://doi.org/10.1016/0022-1759(83)90303-4);
- (27) Wuts P & Greene T. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4 ed. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2007;
- (28) Martins, A P. Síntese e avaliação biológica de derivados oxidados da diosgenina como agentes anti tumorais. Dissertação de Mestrado apresentada à Universidade da Beira Interior. 2016 [citado em janeiro de 2020];

# Capítulo 2 - Estágio em Farmácia

## Comunitária

### 1. Introdução

Pode dizer-se que a história da farmácia é tão antiga como a própria humanidade. Os primórdios da prática farmacêutica registaram-se assim que o ser humano sentiu a necessidade de combater os males com que se debatia recorrendo aos benefícios demonstrados pelas plantas que a natureza colocava ao seu dispor. Esta arte de saber utilizar as propriedades inerentes à própria natureza em proveito da saúde da humanidade foi acompanhando a evolução social e científica, tornando-se cada vez mais sólida e sustentada em factos testados e comprovados. No início do século XIX foram descobertos os primeiros princípios ativos, permitindo a obtenção de novos medicamentos (1).

A constante evolução do conhecimento na área da química levou à instalação das primeiras indústrias farmacêuticas em resposta à crescente demanda por parte da sociedade. O ato da preparação de medicamentos foi sendo transferido das farmácias (antigas “boticas”) para estas indústrias, obrigando a uma reestruturação da prática farmacêutica. Por este motivo, ao longo dos anos, a prática farmacêutica tem vindo a crescer e a desenvolver-se, sobretudo no que diz respeito às valências que a caracterizam. Para além da cedência de medicamentos e outros produtos de saúde e da sua preparação/manipulação (atualmente escassa), a farmácia tem ao dispor do utente serviços de acompanhamento e promoção da saúde, como são a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, o próprio aconselhamento, o desenvolvimento de rastreios e outros projetos que a aproximam ainda mais da comunidade. Hoje em dia o farmacêutico assume-se como o profissional do medicamento, tendo formação específica que lhe permite conhecer de forma aprofundada toda informação relacionada com os medicamentos e outros produtos de saúde e lhe dá legitimidade para selecionar e aconselhar, de forma segura e em parceria com outros profissionais de saúde, a melhor opção terapêutica para cada caso. Desempenha ainda um papel fundamental ao nível da farmacovigilância, revisão da terapêutica farmacológica, seguimento farmacoterapêutico, educação para a saúde e promoção do uso racional do medicamento.

O elevado número de farmácias existentes em Portugal e a sua distribuição geográfica relativamente uniforme facilitam o acesso aos cuidados de saúde primários e têm contribuído para uma maior instrução da população na temática da saúde.

No entanto, para o aprofundar do conhecimento do farmacêutico, à formação teórica alia-se a formação prática, onde se inserem os estágios observacionais e curriculares, de extrema importância para a solidificação das bases adquiridas ao longo dos cinco anos de curso. Estes revelam-se ainda únicos e indispensáveis para aquisição de novos conhecimentos do profissional recém-formado.

No segundo Capítulo deste Relatório irei descrever todo o processo de formação prática que tive oportunidade de experienciar.

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária decorreu na Farmácia Oliveirense (FO), em Oliveira de Frades, de 16 de setembro a 24 de janeiro, com a duração de cerca de quatro meses.

## **2. Farmácia Oliveirense**

### **2.1. Localização**

A FO localiza-se na Avenida Dr. António José Almeida, n.º 50, concelho de Oliveira de Frades, pertencente ao distrito de Viseu. É a farmácia mais antiga da vila, encontrando-se instalada há mais de 100 anos. Recentemente foi submetida a remodelações, pelo que esteve cerca de um ano e três meses em instalações provisórias, tendo reaberto ao público no espaço original, agora renovado, em abril de 2019.

Esta farmácia serve uma população progressivamente mais envelhecida ao longo dos anos, tendo ainda, no entanto, uma grande percentagem de utentes jovens, pelo que apresenta a possibilidade de direcionar os seus produtos um pouco para todas as faixas etárias.

### **2.2. Horário**

A FO encontra-se aberta de segunda-feira a sábado, das 9:00h às 22:00h e, na semana de serviço, de segunda-feira a domingo das 9:00h às 00:00h, estando das 00:00h às 9:00h em regime de disponibilidade por chamada telefónica.

Na vila de Oliveira de Frades existem mais duas farmácias, ocorrendo rotatividade entre elas no que diz respeito à semana de serviço. As escalas de turnos são definidas anualmente e estão sujeitas a aprovação por parte da Administração Regional de Saúde (ARS) competente.

Todas as questões relacionadas com o horário de funcionamento na FO vão ao encontro do disposto na Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro (2), alterada pela Portaria n.º 14/2013 de 11 de janeiro (3).

### **2.3. Caracterização do Espaço**

O espaço, quer exterior quer interior, de uma farmácia de oficina deve obedecer a determinadas premissas de forma a uniformizar a imagem associada a este tipo de instalações e a otimizar o recurso aos serviços por elas disponibilizados. Estes princípios encontram-se regulados pelo Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto (4), alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012 de 1 de agosto (5) e constam ainda no Manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) para a Farmácia Comunitária (6), da Ordem dos Farmacêuticos.

### 2.3.1. Espaço Exterior

Em relação ao espaço exterior, a FO cumpre todos os requisitos presentes nos documentos supracitados, nomeadamente: o vocábulo “farmácia”, mais concretamente a designação “Farmácia Oliveirense”, e o símbolo “cruz verde”, ambos bem visíveis no exterior das instalações; uma placa exterior com o nome da Farmácia e do Diretor Técnico, horário de funcionamento, plano mensal das farmácias do município em regime de serviço permanente/disponibilidade; indicação da existência de livro de reclamações. O acesso é completamente desimpedido, não havendo escadas, desníveis ou outros obstáculos que o dificultem.

### 2.3.2. Espaço Interior

O espaço interior da FO está igualmente de acordo com a legislação em vigor, mais concretamente o anexo da Deliberação nº 1502/2014 de 3 de julho (7). Possui dois pisos, cuja constituição e organização espacial passarei a descrever.

No rés-do-chão, que corresponde ao piso da entrada principal, temos um espaço amplo que contempla zonas onde os utentes têm a possibilidade de se sentarem enquanto esperam pela sua vez e um pequeno espaço lúdico destinado ao entretenimento das crianças que acompanham os adultos na ida à farmácia. Este espaço apresenta gôndolas e lineares onde estão expostos diversos produtos de saúde, excluindo medicamentos. É também nesta zona que se encontra a balança para medição de parâmetros antropométricos, nomeadamente peso, altura e índice de massa corporal (IMC). Ainda neste piso, a zona de atendimento é constituída por seis balcões, atrás dos quais se encontram lineares expondo Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM). Existe ainda um gabinete destinado a atendimento personalizado e serviços complementares e um gabinete de apoio ao utente. Atrás do balcão, numa zona inacessível ao público, localiza-se a área vulgarmente designada como “*back-office*”, onde se efetua a receção das encomendas e onde se encontram os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). É também neste espaço que se encontra o frigorífico destinado ao armazenamento de medicamentos termolábeis. Os Medicamentos Estupefacientes ou Psicotrópicos (MEP) encontram-se isolados dos restantes medicamentos numa gaveta fechada à chave. Neste piso existe ainda uma casa-de-banho destinada aos utentes.

O novo espaço da FO foi pensado ao pormenor de forma a aumentar o conforto dos utentes, a melhorar a satisfação das suas necessidades e a promover a sustentabilidade da própria farmácia na sua vertente comercial, sendo a característica mais marcante a disposição dos lineares de MNSRM e dos balcões em meia-lua, que otimizam o espaço e concedem ao utente um campo visual mais alargado de todos os produtos expostos.

O primeiro andar é onde se encontra o armazém. Neste mesmo piso localiza-se ainda o local de repouso, a copa, uma casa-de-banho destinada aos colaboradores, o gabinete do Diretor Técnico, uma sala de reuniões e o laboratório, devidamente equipado de acordo a Deliberação nº 1500/2004 de 7 de dezembro (8) e com o Manual de BPF para a Farmácia Comunitária (6).

## 2.4. Recursos Humanos

O período de tempo em que decorreu o meu estágio foi uma época de grandes alterações na constituição da equipa da FO.

Quando iniciei o estágio a equipa era constituída por nove pessoas, nos seus diferentes cargos e funções, nomeadamente: três farmacêuticos - Dr. Manoel Cerdeira e Sá, proprietário e Diretor Técnico, Dra. Cristina Azevedo, farmacêutica substituta, e Dra. Rosa Tavares - três Técnicas de Farmácia - Sara Coutinho, Daniela Martins e Joana Pereira - dois Ajudantes Técnicos de Farmácia - D. Luísa Ferreira e Sr. Domingos Almeida - e, não menos importante, uma Técnica de Limpeza, D. Piedade Santos. A D. Luísa, o Sr. Domingos e a D. Piedade eram os colaboradores mais antigos, tendo iniciado as suas carreiras na FO com a anterior proprietária. A 31 de outubro o Sr. Domingos concluiu a sua jornada profissional. O mesmo aconteceu com a D. Piedade a 30 de novembro, passando o seu cargo a ser ocupado por um novo membro, Joana Santos. Durante o meu estágio, a FO recebeu mais um estagiário, Pedro Silva, a frequentar o curso de Farmácia na Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Coimbra.

A constituição da equipa da FO está de acordo com a legislação atual, nomeadamente o Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto (4), alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012 de 1 de agosto (5), onde se estabelece que as farmácias devem dispor, pelo menos, de um diretor técnico e de outro farmacêutico (farmacêutico substituto).

A cada um dos membros foi delegado um conjunto de funções específicas para além das funções gerais destinadas a toda a equipa, nomeadamente:

**Dra. Cristina Azevedo** - como farmacêutica substituta, tem a responsabilidade de supervisão e orientação da equipa na ausência do diretor técnico. Para além deste, é a única pessoa autorizada a alterar os *stocks* mínimo e máximo dos produtos e a corrigir vendas quando necessário. Tem ainda outras responsabilidades acrescidas, tais como o envio mensal e anual da documentação relacionada com MEP e a colheita mensal dos dados relativos às condições de temperatura e humidade da farmácia.

**Dra. Rosa Tavares** - é responsável pela conferência de receitas manuais e receitas eletrónicas materializadas. Esta conferência vai sendo feita diariamente de forma a que, caso seja detetado algum erro ou não conformidade, estes possam ser resolvidos o mais rapidamente possível. É também quem, geralmente, faz a reposição do *stock* nas gavetas de MSRM de marca.

**Sara Coutinho** - faz a gestão das redes sociais da FO, nomeadamente Facebook® e Instagram®, assegurando uma maior proximidade com os utentes. É também responsável pela gestão de encomendas de produtos veterinários.

**Daniela Martins** - é responsável pela gestão de devoluções, tarefa previamente da responsabilidade do Sr. Domingos e que foi sendo transferida até à sua saída da equipa. Aliada a esta função, faz a gestão das validades dos produtos e é responsável pela sua correção no sistema, nos casos apropriados, bem como pelo destaque dos produtos cujo prazo de validade está próximo de terminar. Normalmente, é também quem faz a reposição do *stock* de MSRM genéricos.

**Joana Pereira** - faz a reposição do *stock* de MNSRM nos lineares atrás do balcão e na zona de livre acesso ao público.

Não posso deixar de realçar aquelas que são as funções mais importantes e talvez mais desafiantes, o atendimento e aconselhamento aos utentes.

Obviamente, as tarefas apresentadas são apenas uma parte de tudo o que há a fazer no dia-a-dia de uma farmácia de oficina. Essas atividades vão sendo realizadas um pouco por todos os elementos da equipa, sem designação específica, dependendo apenas da disponibilidade de cada um. Desta forma, todos dão o seu melhor e contribuem para a otimização do desempenho da FO aos diversos níveis que lhe competem.

Trata-se de uma equipa extremamente competente, dinâmica e com enorme espírito de entreajuda, transmitindo os seus vastos conhecimentos aos novos elementos de forma genuinamente humilde. Existe uma grande preocupação com a prestação de um bom serviço aos utentes em todas as valências da farmácia, que é transversal a todos os membros da equipa.

Posso dizer que tive um enorme privilégio em desenvolver o meu estágio curricular integrada nesta equipa fantástica, onde fui recebida de braços abertos e onde pude aprender imenso e crescer progressivamente a nível profissional. Foram-me transmitidos todos os valores e conhecimentos que regem a conduta da FO, sempre com a máxima recetividade e compreensão possíveis.

## **2.5. Equipamentos e Recursos Informáticos**

Para um bom funcionamento e desenvolvimento de todas as atividades normais de uma farmácia de oficina, esta deve munir-se de diversos equipamentos.

A FO possui todos os equipamentos necessários, nomeadamente: computadores, leitores de códigos de barras, gavetas registadoras, impressoras, leitores de cartão de cidadão, elevador para mercadorias, balança para a determinação de parâmetros antropométricos, tensiómetro e esfigmomanómetro aneroide, aparelho para a determinação da glicémia, aparelho para a avaliação do colesterol e triglicérideos e termohigrómetros. De forma a garantir a segurança das instalações, a FO possui ainda câmaras de vigilância, sistemas de alarmes de intrusão e de incêndio, extintores e estojo de primeiros socorros.

O *software* utilizado é o Sifarma2000®, uma aplicação da Glintt®, que auxilia quer a gestão (como por exemplo a gestão de *stocks*, encomendas, faturação, devoluções, etc.), quer o atendimento, apresentando diversas ferramentas de grande utilidade para um melhor aconselhamento e seguimento do utente.

## **2.6. Cartão Saúde**

A FO está associada à rede das Farmácias Portuguesas, usufruindo das diversas vantagens que isso traz tanto para a farmácia como para os utentes. Entre elas, destaco o projeto Saúde, que engloba uma revista mensal e um cartão de pontos.



O cartão Saúde é uma ferramenta extremamente vantajosa para os utentes, uma vez que é totalmente gratuito e permite a acumulação progressiva de pontos em todas as compras de produtos de saúde e bem-estar, MNSRM e serviços farmacêuticos. Esses pontos podem ser trocados diretamente por produtos que constam no catálogo de pontos e na revista Saúde ou ser convertidos em vales de 2€ (50 pontos), 5€ (120 pontos), 10€ (230 pontos) ou 20€ (440 pontos) para deduzir na conta da farmácia. É atribuído um ponto por cada euro dos produtos ou serviços acima mencionados e um ponto pela primeira visita diária à farmácia, desde que o valor seja igual ou superior a 3€. Os pontos são válidos durante um ano a contar do fim do mês da sua emissão. O registo pode ser efetuado em qualquer farmácia aderente, preenchendo-se os dados do utente na ficha de adesão, através do Sifarma2000®. Atualmente, com a nova lei de proteção de dados, é necessário que o utente assine uma autorização para que os seus dados sejam recolhidos e guardados no *software* informático. O cartão Saúde permite ainda que se associem vários membros da família ao mesmo cartão, podendo todos eles acumular pontos numa mesma conta e usufruir deles mais tarde, contribuindo para a poupança geral familiar. Existe também a possibilidade de associar o cartão à ficha do utente, facilitando os casos em que a pessoa não tem o cartão consigo.

### 3. Informação e Documentação Científica

É de extrema importância a existência na farmácia, em local de fácil acesso, de documentos atualizados com informação científica relativa às diversas áreas abrangidas pela farmácia comunitária. Apesar de, hoje em dia, os *softwares* disponibilizarem uma grande quantidade de informação relativa a indicações terapêuticas, posologia, interações, efeitos secundários, precauções a ter, etc., é importante que esta informação esteja disponível em outros suportes que não o informático, para o caso de haver falência do mesmo e também como fontes de informação complementar. Desta forma, na FO existe um pequeno espaço destinado ao armazenamento de bibliografia, onde constam: Farmacopeia Portuguesa IX (FPIX), Formulário Galénico Português (FGP), Prontuário Terapêutico, Índice Nacional Terapêutico (versões de 2011, 2013 e 2019), Mapa Terapêutico (2009), *Simposium* Terapêutico (2014), Índice Nacional Veterinário, *Simposium* Veterinário (2008/2009). Existe ainda um dossiê onde estão compiladas diversas circulares normativas que vão sendo emitidas pelo INFARMED e outro onde é arquivada toda a informação relativa a medicamentos manipulados, nomeadamente legislação e fichas de preparação.

Para além destas fontes de informação é sempre útil o acesso à internet para uma consulta rápida de informações relevantes que não sejam fornecidas pelo *software*, como por exemplo a plataforma Infomed disponível no site do INFARMED para consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM). Um *site* que se revelou bastante útil durante o meu estágio foi o da DecoProteste, que recentemente apresenta a possibilidade de calcular as doses de paracetamol e ibuprofeno adequadas para crianças em função do seu peso.

## 4. Medicamentos e Outros Produtos de Saúde

Hoje em dia a farmácia é um local onde é comercializada uma enorme diversidade de produtos, entre os quais se encontram os medicamentos. Neste âmbito, torna-se importante relembrar e distinguir alguns conceitos.

### 4.1. Conceitos Relevantes

O medicamento é definido, segundo o Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto (Estatuto do Medicamento) (9), como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.” Já o Formulário Galénico Português (10) assume “medicamento” como podendo ser de uso humano ou veterinário.

Dentro da classificação geral de “medicamentos” existem diversas subclassificações importantes, nomeadamente: Medicamentos de Uso Humano (MUH), Medicamentos de Uso Veterinário (MUV), Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Venda Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) e MEP. Neste âmbito, alguns dos conceitos que considero relevante aprofundar e que são apresentados de seguida são os de medicamento de referência, medicamento genérico e medicamento manipulado, onde se enquadram fórmulas magistrais e preparados officinais.

**“Medicamento de Referência** - medicamento que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos.” (9)

**“Medicamento Genérico** - medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados.” (9)

**“Medicamento Manipulado** - qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.” (11)

**“Fórmula Magistral** - medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina.” (11)

**“Preparado Oficial** - qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço.” (11)

Cada um destes conceitos apresenta as suas particularidades e isso verifica-se sobretudo no momento da cedência do medicamento em função da categoria a que pertence, assunto que será abordado na secção 7 deste capítulo.

Existem ainda os chamados “Medicamentos Homeopáticos” que são “medicamentos obtidos a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia ou, na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios.” (9)

No grupo dos produtos de saúde que não são medicamentos encontram-se maioritariamente produtos cosméticos, dispositivos médicos e suplementos alimentares, cujas definições são apresentadas mais à frente, na subsecção referente a cada um.

## 4.2. Sistemas de Classificação

Com a grande evolução científica e o surgimento constante de novos princípios ativos e/ou novas aplicações terapêuticas para princípios ativos já conhecidos, emerge a necessidade de um sistema de classificação e organização dos mesmos. Existem diversos sistemas de classificação, sendo os mais comuns a classificação ATC (*Anatomical, Therapeutic and Chemical*), a classificação farmacoterapêutica e a classificação por forma farmacêutica.

### 4.2.1. Classificação ATC

Esta é uma classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), que agrupa os princípios ativos em função do órgão ou sistema em que atuam e das suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. É composta por cinco níveis, sendo o primeiro designado por uma letra maiúscula e corresponde ao grupo anatómico onde o princípio ativo irá exercer a sua função, o segundo nível é representado por dois números e está relacionado com o grupo terapêutico, o terceiro nível designa-se por uma letra maiúscula e relaciona-se com o grupo farmacológico, o quarto nível é representado, novamente, por uma letra maiúscula e corresponde ao grupo químico e, finalmente, o quinto grupo representa-se por dois números e está associado à substância química. À medida que se sobe de nível, aumenta a especificidade do grupo e diminui o número de membros pertencentes. A combinação dos números e letras pela ordem sequencial correspondente aos vários níveis dá origem a um código que é característico do princípio ativo em questão (12). De seguida é apresentado um exemplo da classificação ATC para o princípio ativo furosemida, associado ao código ATC C03CA01 (13).

Nível 1 → C - Aparelho Cardiovascular

Nível 2 → 03 - Diurético

Nível 3 → C - Diurético da Ansa

Nível 4 → A - Sulfonamidas

Nível 5 → 01 - Furosemida

Este sistema faz com que cada código seja específico de um determinado princípio ativo, no entanto, cada princípio ativo pode estar associado a mais do que um código caso tenha diversas aplicações terapêuticas. Por exemplo, o princípio ativo finasterida está associado aos códigos D11AX10 (quando utilizada para o tratamento de alopecia androgénica) (14) e G04CB01 (quando utilizada para o tratamento da hipertrofia benigna da próstata) (15).

#### **4.2.2. Classificação Farmacoterapêutica**

A classificação farmacoterapêutica é a classificação mais frequentemente utilizada em Portugal e foi concebida com o objetivo de eliminar as dificuldades associadas à utilização simultânea de diferentes sistemas de classificação. Esta classificação tem em conta a identidade entre os medicamentos e as indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados, sendo divididos em 20 grupos principais, cada um dividido em vários subgrupos.

De forma a facilitar a sua utilização e harmonização com a classificação da OMS, foi estabelecida a correspondência entre ambas, que consta no anexo II do Despacho n.º 4742/2014, de 21 de março (16). Atualmente, este sistema de classificação é adotado em instrumentos oficiais de apoio à prescrição, tais como o Prontuário Terapêutico e o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), nos processos de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos e nos instrumentos normativos que dizem respeito à comparticipação do Estado no preço dos medicamentos (17).

No caso da classificação farmacoterapêutica não existe nenhum código associado a um determinado princípio ativo, sendo apenas possível identificar o grupo e subgrupo(s) no qual determinado princípio ativo está inserido, em função da sua aplicação terapêutica.

Recorrendo ao princípio ativo tomado como exemplo na classificação anterior, de acordo com a classificação farmacoterapêutica, a furosemida encontra-se inserida no grupo 3 (Aparelho Cardiovascular), subgrupos 3.4 (anti-hipertensores), 3.4.1 (Diuréticos), 3.4.1.2 (Diuréticos da Ansa).

#### **4.2.3. Classificação por Forma Farmacêutica**

A forma farmacêutica consiste no estado final apresentado pelas substâncias e/ou excipientes após serem submetidos às operações farmacêuticas necessárias de forma a facilitar a sua administração e a otimizar o efeito terapêutico desejado. (9)

Em geral, as formas farmacêuticas mais conhecidas são comprimidos, cápsulas e xaropes. No entanto existem muitas outras e diversos subtipos dentro de cada classe. No Anexo 2.1 consta uma tabela onde é apresentada a classificação das várias formas farmacêuticas estabelecida pela FPIX, uma classificação extremamente específica e discriminativa.

Quando, anteriormente, se refere que o armazenamento de medicamentos é feito em função da forma farmacêutica não se tem em conta as diversas subclasses, mas sim apenas a classe principal.

## 5. Aprovisionamento e Armazenamento

Um aprovisionamento e um armazenamento bem delineados são fundamentais para o sucesso de uma farmácia comunitária, quer a nível financeiro, quer no que diz respeito à satisfação dos utentes e das suas necessidades.

### 5.1. Critérios para a seleção de fornecedores

A aquisição de medicamentos em farmácia comunitária pode ser realizada essencialmente por dois métodos principais: por meio de distribuidores grossistas, que constitui o principal método de aquisição, ou através de encomendas diretas a determinados laboratórios.

A nível nacional estão disponíveis diversos distribuidores, que diferem entre si em diversos aspetos, devendo ser feita uma avaliação de forma a eleger aqueles cujas condições mais favorecem o bom funcionamento da farmácia. Esta seleção baseia-se em vários critérios, nomeadamente, qualidade do serviço, preços praticados, descontos efetuados, disponibilidade de produtos, frequência de entregas, prontidão na entrega, cumprimento de horários, facilidade nas devoluções e disponibilidade para a resolução de contrariedades que possam surgir.

Atualmente, a FO colabora essencialmente com quatro distribuidores: Cooprofar, Empifarma, Plural e Alliance Healthcare, apresentados por ordem decrescente de preferência.

**Cooprofar** - é o distribuidor preferencial, apresentando as vantagens de fazer três entregas diárias e de haver acordo entre este distribuidor e o grupo em que a FO está inserida - grupo FirstPharma - que concede descontos e/ou bonificações em certos produtos que acabam por se tornar ainda mais vantajosos do que o preço de base estabelecido na Empifarma. Os descontos/bonificações e os medicamentos por eles abrangidos vão variando mensalmente.

**Empifarma** - constitui uma alternativa à Cooprofar, sendo bastante vantajoso a nível económico, apesar de só fazer uma entrega diária.

**Plural** - apesar de, por norma, os preços não serem tão vantajosos, este distribuidor é bastante eficiente no que diz respeito à disponibilidade de produtos. Uma outra mais-valia deste distribuidor é o facto de, ao contrário dos restantes, informar quando ocorreu substituição do código de determinado produto, fornecendo o novo código associado. Nestes casos, a informação fornecida pelos outros distribuidores aquando da tentativa de encomenda é apenas que este se apresenta esgotado ou descontinuado, dificultando a identificação da situação real em que o produto se encontra.

**Alliance Healthcare** - não apresentando vantagens a nível económico, funciona como uma última opção no caso de um determinado produto não estar disponível nos três principais distribuidores.

A aquisição direta aos laboratórios é feita em casos excepcionais, geralmente quando o elevado volume de produtos a encomendar se torna economicamente mais vantajoso, constituindo exemplos disso produtos como Cêgripe® ou Voltaren®. Esta pode ser realizada diretamente pelo contacto com o laboratório de produção ou através dos delegados de informação médica. Estes profissionais funcionam como ponte entre a farmácia e a indústria farmacêutica e facilitam a vertente comercial, uma vez que são responsáveis pela divulgação de produtos e das condições associadas à sua aquisição, nomeadamente descontos e bonificações em função das quantidades adquiridas. Ao longo do meu estágio na FO tive oportunidade de assistir por diversas vezes a pequenas formações levadas a cabo por delegados de informação médica acerca de vários produtos, nomeadamente: produtos Oleoban®, suplementos alimentares da marca Win-Fit®, escovas de dentes Oral-B®, termómetros de ouvido Rossmax®, Aspirina® Complex, entre outros.

Para além da transmissão de informações relevantes sobretudo acerca de produtos recentemente introduzidos no mercado, estes profissionais procuram ainda recolher informação acerca do *feedback* dos utentes relativamente aos seus produtos.

## 5.2. Definição de *Stocks*

Hoje em dia a existência de distribuidores que asseguram o aprovisionamento diário das farmácias permite uma redução da dimensão dos *stocks*. O volume de saída da maioria dos produtos não é constante, pelo que é necessário ir ajustando os níveis de *stock* pré-definidos a estas variações. Assim, a definição dos *stocks* de cada produto é feita com base na sua sazonalidade e rotatividade, minimizando as faltas sem permitir a entrada de uma quantidade excessiva que não irá escoar e cujos produtos acabarão por passar de validade.

Analisando as vendas dos últimos seis meses, define-se um “*stock* mínimo” e um “*stock* máximo” adequado a cada produto. Sempre que o *stock* atinge um nível igual ou inferior ao definido como “*stock* mínimo”, o sistema gera automaticamente uma pré-encomenda com o número de unidades necessárias para atingir o “*stock* máximo”.

Geralmente, para produtos sem movimentações há mais de seis meses é definido um *stock* mínimo e máximo de 0/0, de forma a evitar que produtos que não são procurados continuem a ser encomendados. O ajuste dos *stocks* mínimo e máximo é feito pelo diretor técnico ou pela farmacêutica substituta no *software* informático Sifarma2000®, onde se processa toda atividade afeta à farmácia, inclusive encomendas e devoluções.

A alteração de *stocks* pode ser necessária em situações de produtos fora de validade cuja devolução não foi aceite por parte do fornecedor ou no caso dos produtos consumíveis, ou seja, produtos que são utilizados para serviços da própria farmácia e têm de ser retirados do *stock*, como é o caso de algodão, álcool e luvas necessários para a determinação de parâmetros bioquímicos. Esta alteração de *stocks* só pode ser efetuada pelo diretor técnico da farmácia e tem de ser devidamente justificada.

### 5.3. Encomendas

Como já foi referido anteriormente, os dois principais tipos de encomendas são as encomendas diretas, realizadas diretamente ao laboratório, e as encomendas aos distribuidores grossistas.

As encomendas diretas estão, geralmente, associadas a um maior volume de unidades do(s) produto(s) a encomendar e a um maior tempo de entrega.

As encomendas aos distribuidores grossistas são as mais comuns e são feitas diariamente de forma a satisfazer as necessidades diárias da farmácia, envolvendo a compra de pequenas quantidades. A rapidez de entrega associada a estas encomendas permite uma melhor gestão dos *stocks* em função das vendas efetuadas. As encomendas aos distribuidores podem ser diárias ou instantâneas.

As encomendas diárias são geradas automaticamente pelo sistema em função dos *stocks* mínimos e máximos previamente definidos para cada produto. Ao longo do dia é gerada uma “pré-encomenda” que inclui todos os produtos para os quais o *stock* atingiu um nível igual ou inferior ao *stock* mínimo, estando o sistema programado para definir a encomenda do número de unidades necessárias para que se atinja o *stock* máximo. Algum tempo antes de submeter a encomenda de forma definitiva, o farmacêutico ou técnico responsável pela gestão de encomendas faz uma revisão da lista gerada automaticamente podendo acrescentar, reduzir o número de unidades ou mesmo remover produtos consoante achar mais adequado. As encomendas diárias são efetuadas três vezes por dia para a Coopprofar e uma vez por dia para a Empifarma.

As encomendas instantâneas são geradas em situações pontuais como, por exemplo, durante um atendimento em que se constatou a falta de determinado produto. Geralmente são feitas através do Sifarma2000® a qualquer um dos distribuidores preferenciais, no entanto também é possível efetuá-las por telefone ou através do *gadget* (ferramenta de acesso rápido) de cada distribuidor. Normalmente efetuam-se encomendas por telefone quando o produto se encontra rateado ou no caso de produtos muito específicos, como meias de compressão ou outros produtos de ortopedia.

Quando as encomendas são realizadas por outro meio que não envolva o Sifarma, como por telefone ou através do *gadget*, é necessário gerar uma encomenda manual no *software* antes de dar entrada dos produtos.

A Via Verde do Medicamento (VV) é reservada para medicamentos específicos que não é possível obter através de encomenda diária ou instantânea. Este projeto tem como objetivo facilitar o acesso a medicamentos cuja exportação/distribuição intracomunitária é sujeita a notificação prévia ao INFARMED. A lista desses medicamentos é aprovada, revista e atualizada pelo Conselho Diretivo do INFARMED, constando a última atualização na Deliberação 95/CD/2019 de 11 de novembro (18). Esta via excepcional de aquisição de medicamentos pode ser ativada quando a farmácia não tem *stock* do medicamento pretendido, com base numa receita médica válida. A encomenda é feita a um distribuidor grossista aderente, que satisfaz o pedido com o *stock* reservado para este canal (19).

O envio dos medicamentos é realizado dentro de contentores de plástico vulgarmente conhecidos como “banheiras”. Cada fornecedor possui contentores distintos que são facilmente identificáveis. Cada contentor encontra-se devidamente identificado com o nome da farmácia, data, número do contentor e número total de contentores pertencentes à encomenda em questão. A fatura ou guia de remessa acompanha os produtos dentro de um dos contentores da encomenda respetiva. Os medicamentos termolábeis são transportados em caixas térmicas com a devida refrigeração, estando a banheira correspondente identificada no exterior como contendo produtos de frio. Sempre que possível é dada prioridade à receção destes medicamentos, de forma a minimizar o risco de deterioração por exposição a temperaturas inadequadas.

Após a receção das encomendas, é necessário dar entrada de cada uma delas no sistema informático, mais uma vez recorrendo ao Sifarma2000®. Os produtos são introduzidos através da leitura ótica do código de barras e, para cada um, procede-se à confirmação da validade, do preço de venda ao público (PVP) no caso de medicamentos éticos, e do preço de venda à farmácia (PVF). A validade a registar no sistema é sempre a mais curta, ou seja, se chegar um produto cuja validade seja inferior à das unidades já existentes em *stock* é necessário alterar essa informação no sistema. Caso a validade que consta no sistema seja inferior e ainda haja unidades em *stock*, esta permanece inalterada. Nos casos em que não existe nenhuma unidade em *stock* faz-se a atualização da validade no sistema consoante o produto que acabou de chegar.

Durante as primeiras semanas do meu estágio, a receção de encomendas foi uma das principais atividades que desempenhei, tendo começado por observar o processo e depois passado a realizá-lo com supervisão.

## 5.4. Preços e Margens Legais

Aquando da introdução de novos medicamentos em Portugal, o seu preço de venda ao público (PVP) é definido com base nos preços em vigor nos países de referência para o mesmo medicamento ou, no caso de este não existir, para as especialidades farmacêuticas idênticas ou essencialmente similares nos quatro países de referência (Espanha, França, Itália e Eslovénia). A esse preço somam-se as margens máximas de comercialização (do armazenista e da farmácia), a taxa de comercialização e o IVA (Imposto sobre o Valor Acrescentado), obtendo-se assim o PVP.

O PVP dos MSRM na farmácia é fixado pelo conselho diretivo do INFARMED (20), pelo que já vem impresso nas respetivas embalagens. As margens máximas de comercialização são estabelecidas pela Portaria nº 195-C/2015 de 30 de junho (21), mais concretamente no artigo 12º. Estas margens dependem do PVA do medicamento, sendo que quanto maior o PVA menor é a percentagem correspondente à margem máxima de comercialização.

Os MNSRM e outros produtos de saúde são sujeitos a um regime de preços livres, o que faz com que a farmácia tenha a liberdade de atribuir o preço a estes medicamentos em função do IVA respetivo, da margem de lucro estabelecida e da concorrência. Todos estes produtos devem encontrar-se etiquetados com o respetivo PVP.



## 5.5. Devoluções

Existem diversas situações que podem originar a necessidade de efetuar uma devolução ao fornecedor, entre as quais: receção de um produto cuja embalagem se apresenta danificada, não-conformidade do preço de faturação com o preço previamente estabelecido, erro no pedido, receção de um produto não encomendado ou pedido de recolha por parte das autoridades competentes. Podem ainda ser efetuadas devoluções de produtos cujo prazo de validade expirará dentro de pouco tempo, numa tentativa de recuperar total ou parcialmente o investimento feito na aquisição daquele(s) produto(s), evitando quebras de *stock*.

Nestas situações cria-se uma nota de devolução através do Sifarma2000®, na qual se começa por identificar o fornecedor, o(s) produto(s) a devolver, o número da fatura original onde constava(m) o(s) produto(s), o preço faturado e o motivo da devolução. Altera-se ainda a data e a hora que serão assumidas na guia de transporte, de forma a assegurar que esta é sempre anterior ao início do mesmo, caso seja posterior os distribuidores não fazem a recolha dos produtos. São impressas três cópias desta nota de devolução, sendo o original e o duplicado colocados juntamente com o produto a devolver numa das banheiras do fornecedor correspondente e o triplicado arquivado numa pasta ao cuidado do diretor técnico. A banheira é identificada no exterior através de um papel com a inscrição “contém devolução”.

No caso de um produto ter sido faturado e não enviado não se faz uma nota de devolução por não existir nenhum produto a devolver, entra-se em contacto diretamente com o fornecedor e faz-se uma reclamação.

Após o envio da nota de devolução ao fornecedor aguarda-se a resposta, que informará se esta foi ou não aceite e, em caso afirmativo, qual o método de regularização.

A regularização quer das devoluções, quer das reclamações, pode ser realizada através de uma das seguintes formas:

1. Troca por um produto igual;
2. Atribuição de uma nota de crédito, em que o valor do produto devolvido é reembolsado à farmácia;
3. Substituição por um produto diferente de valor idêntico.

Caso a devolução seja recusada o produto é retirado do *stock*, processo designado por “quebra de *stock*” e que deve ser devidamente justificado.

## 5.6. Armazenamento

Como já foi referido anteriormente, a FO encontra-se dividida em diversas áreas, de acordo com a legislação em vigor. Relativamente às zonas onde se efetua o armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, destacam-se as seguintes: zona de livre acesso ao público, lineares e gavetas atrás do balcão, *back-office* e armazém.

O armazenamento de todos os produtos, sejam eles medicamentos ou não, é feito segundo o princípio FEFO (*First Expire, First Out*), em que se tem em conta a validade dos produtos e aqueles que tenham validade mais curta são armazenados de forma a serem os primeiros a

serem dispensados. No caso de produtos que não apresentem validade, segue-se o princípio FIFO (*First In, First Out*), dispensando-se em primeiro lugar os produtos que entraram primeiro.

Os primeiros dias do meu estágio foram dedicados sobretudo ao armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, etapa que considero fundamental para um primeiro contacto com os produtos existentes no mercado, familiarização com os nomes comerciais e para que, mais tarde, o atendimento flua de forma mais rápida e intuitiva.

### 5.6.1. Zona de Livre Acesso ao Público

A zona de livre acesso ao público, que coincide com a sala de espera dos utentes, apresenta múltiplos lineares e gôndolas onde estão expostos diversos produtos de saúde divididos por categorias: Saúde Oral, Bebê e Mamã, Saúde Animal, S.O.S, Sexualidade, Fitoterapia, Cuidado dos Pés, Ortopedia e Beleza.

Abaixo de cada um dos lineares existem gavetas destinadas ao armazenamento de produtos excedentes das marcas apresentadas no linear correspondente, assim como alguns produtos não expostos.

### 5.6.2. Lineares Atrás do Balcão

Atrás dos balcões da zona de atendimento encontram-se lineares onde estão expostos MNSRM que, ao abrigo do n.º 2 do artigo 6.º da Portaria n.º 827/2005, de 14 de Setembro (22), “não podem encontrar-se acessíveis ao público, devendo a sua entrega ser intermediada por pessoal especificamente afeto à atividade de venda de MNSRM.” A legislação não coloca nenhuma limitação à exposição destes medicamentos, desde que o seu acesso ao público seja restringido.

Apesar de não identificado de forma escrita, a disposição destes medicamentos tem por base o sistema e/ou área de indicação terapêutica com o intuito de facilitar o seu acesso por parte do profissional de saúde durante o atendimento. Assim, destacam-se as seguintes áreas:

- **Aparelho Gastrointestinal** - onde se encontram MNSRM adequados à intervenção em problemas gastrointestinais ligeiros, como antiácidos, antiespasmódicos, antieméticos, laxantes e antidiarreicos.
- **Afeções Oculares** - onde se podem encontrar diversos colírios para hidratação e lubrificação da mucosa ocular.
- **Anti-herpéticos** - onde se encontram medicamentos de aplicação tópica indicados no tratamento do herpes labial (infecção pelo vírus herpes *simplex*).
- **Antifúngicos**
- **Aparelho Respiratório** - onde constam descongestionantes nasais e a vasta gama de xaropes, comprimidos, cápsulas e pastilhas para a tosse.
- **Distúrbios Venosos** - que inclui venotrópicos, anti-trombóticos e anti-hemorroidários.
- **Antigripais**
- **Suplementos Alimentares** - maioritariamente multivitamínicos destinados ao reforço do sistema imunitário, aumento da vitalidade e promoção do bem-estar físico.

- **Aparelho Músculo-esquelético** - onde se encontram maioritariamente cremes, géis, loções, *sprays*, emplastros e alguns comprimidos destinados à utilização em casos de dores musculares e osteoarticulares e inflamações pós-traumáticas.
- **Antialérgicos**
- **Higiene Nasal**
- **Pastilhas para a Garganta**

Mais uma vez, abaixo de cada um dos lineares são armazenados de forma organizada, em gavetas, outros produtos como: pensos, adesivos, ligaduras, termómetros, seringas, outros cremes, géis e pomadas anti-inflamatórios, bem como produtos correspondentes à categoria do linear em questão, mas cujo *stock*, por ser limitado, não justifica a sua exposição.

### 5.6.3. *Back-office*

Os MSRM encontram-se armazenados em dois espaços distintos. Um deles é o *back-office*, local de grande proximidade com a área de atendimento, onde se encontram as quantidades necessárias de cada medicamento para assegurar as necessidades do dia-a-dia, evitando deslocações constantes ao armazém.

Neste local encontram-se MSRM, divididos em duas categorias - Medicamentos de Marca e Medicamentos Genéricos - e também alguns produtos que, pela sua quantidade minoritária, não se justifica que ocupem um linear no exterior, como por exemplo champôs e cremes diversos.

Os medicamentos de marca estão subdivididos por forma farmacêutica (Xaropes, Pós, Pensos Específicos, Comprimidos, Gotas e Pomadas) e, dentro de cada categoria, organizados por ordem alfabética do nome comercial.

Os medicamentos genéricos encontram-se divididos por laboratório e, dentro de cada laboratório, estão organizados por ordem alfabética do princípio ativo. Medicamentos genéricos cujo laboratório apresenta menor volume de produtos encontram-se numa secção designada por “Laboratórios Vários”, igualmente organizados por ordem alfabética do princípio ativo. No caso de o princípio ativo ser o mesmo, a organização é feita por ordem alfabética do laboratório e por ordem crescente de dosagem.

Ainda no *back-office*, existe uma secção de Suplementos Alimentares não expostos nos lineares devido ao pequeno volume de vendas associadas e, conseqüentemente, ao reduzido *stock* dos mesmos e uma secção designada “Diabetes” destinada ao armazenamento de tiras-teste para a medição da glicémia, lancetas, agulhas para canetas de insulina e sensores.

Por último, como já for referido, o frigorífico existente neste espaço é destinado ao armazenamento de todos os produtos termolábeis. De forma a tirar o maior proveito possível do espaço disponível, a organização dos produtos é feita unicamente por ordem alfabética da marca ou do princípio ativo (no caso raro de se tratar de um genérico), não havendo separação de MUH de MUV.

#### 5.6.4. Armazém

No armazém, encontram-se medicamentos e outros produtos de saúde destinados à reposição, sempre que necessário, no local de exposição e/ou armazenamento que está mais acessível ao profissional de saúde, nomeadamente no piso zero.

É também neste local que se encontra a secção de medicamentos de uso veterinário sujeitos a receita medico-veterinária.

A organização e disposição dos medicamentos segue as mesmas regras que no *back-office*, separando-se medicamentos de marca, medicamentos genéricos, MNSRM e outros produtos de saúde. Os MNSRM e outros produtos de saúde estão agrupados igualmente por área de utilização. Sempre que possível, a organização é feita por ordem alfabética da marca ou, no caso dos genéricos, do laboratório e do princípio ativo e por ordem crescente de dosagem.

#### 5.7. Controlo de Prazos de Validade

A inconstância e imprevisibilidade da procura de determinados produtos leva, muitas vezes, a que se adquiram grandes quantidades que não escoam totalmente em tempo útil. Ou seja, estes produtos vão ficando na farmácia até que se aproxima a data correspondente ao fim da validade e se torna necessário tomar medidas para forçar o seu escoamento, evitando quebras e conseqüente prejuízo financeiro para a farmácia.

Para um melhor controlo destas situações, todos os meses é emitida, através do Sifarma2000®, uma listagem de produtos cujo prazo de validade termina dentro dos três meses seguintes. Para cada produto incluído nessa listagem, procede-se à comparação da validade real mais curta do *stock* com a validade que consta no sistema. Caso as validades não coincidam, a informação é atualizada. Os produtos que verdadeiramente expirem dentro dos três meses seguintes são retirados do seu local habitual e colocados no *back-office* numa caixa, por ordem alfabética, devidamente identificada como “medicamentos com prazo de validade a terminar”. Durante o meu estágio, após perceber a importância de promover o escoamento destes produtos, sugeri a sua separação em duas categorias - MSRSM e MNSRM/Outros Produtos - de forma melhorar a organização e facilitar o seu acesso. Sugeri ainda a elaboração de uma listagem para cada categoria com os produtos para os quais se confirmou o término breve da validade, dispostos por ordem alfabética, e respetivo número de unidades existentes em *stock*. Estas sugestões foram aceites, passando os produtos a ser divididos por duas caixas, uma para cada categoria, e a listagem passou a ser afixada junto a cada uma delas, tornando mais rápida a consulta dos produtos ali presentes. Um exemplar da listagem, em tamanho reduzido, foi afixado junto de cada balcão.

Para além da estratégia de colocação destes medicamentos em local de destaque, existe sempre divulgação e uma chamada de atenção verbal por parte da farmacêutica substituta, que torna mais eficiente a memorização da existência destes produtos.

No caso de produtos cujo escoamento é improvável, procede-se à sua devolução o mais rápido possível.

## 5.8. Controlo de Temperatura e Humidade

Para assegurar a manutenção das condições ideais de conservação dos produtos é fundamental o controlo da temperatura e humidade em locais específicos das instalações da farmácia. Esses pontos são o armazém, o *back-office*, o frigorífico destinado ao armazenamento de medicamentos termolábeis e a zona de atendimento. Em cada um destes locais estão localizados termohigrómetros que realizam a monitorização de temperatura e humidade com medições a cada 30 minutos.

Uma vez por mês a informação de cada termohigrómetro é descarregada para o computador onde, através do respetivo *software*, se constroem gráficos que evidenciam as tendências de cada parâmetro ao longo do último mês, em cada local. Estes gráficos são impressos e arquivados na farmácia. Os valores de referência são os seguintes:

### Temperatura:

- Frigorífico: entre 2 e 8 °C;
- Temperatura ambiente: entre 15 e 25 °C;
- Temperatura nas áreas de pesagem, preparação e armazenagem de medicamentos manipulados e matérias-primas (sem indicação para conservação em frigorífico): preferencialmente entre de  $21 \pm 1$  °C.

### Humidade Relativa (HR):

- Locais de pesagem, preparação e armazenagem de matérias-primas: HR  $55 \pm 5\%$ ;

Uma vez que, dependendo da época do ano, nem sempre é fácil manter a HR a 55%, considera-se aceitável, em zonas à temperatura ambiente onde não se processem operações de pesagem, manipulação ou armazenamento de substâncias higroscópicas, deliquescentes ou eflorescentes, um valor de HR preferencialmente até 60 a 65%, no máximo 70 a 75%.

- Zonas onde ocorra manipulação de matérias-primas higroscópicas, deliquescentes ou eflorescentes: HR 30-35%.

Caso ocorram desvios de um ou ambos os parâmetros acima ou abaixo dos valores de referência, é necessário investigar a causa e tomar medidas para evitar nova ocorrência.

## 6. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A interação entre o farmacêutico e o utente é um dos pontos fundamentais no dia-a-dia da farmácia comunitária. Esta deve reger-se por princípios éticos fundamentais presentes no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, que assume o doente como o centro da atividade farmacêutica. Segundo este Código Deontológico, é dever do farmacêutico zelar pela saúde e bem-estar do doente e do cidadão em geral, colocando sempre o bem dos indivíduos acima dos seus interesses pessoais ou comerciais e promovendo o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança (23).

## 6.1. Atendimento

Qualquer que seja o propósito que leva o utente à farmácia, a atitude do farmacêutico que o atende ditará a forma como o utente reage à sua intervenção e influencia o grau de captação e de aceitação da informação por ele fornecida.

Por ser um profissional de saúde bastante acessível à população, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na educação para a saúde e na promoção de uma utilização racional, consciente e informada dos medicamentos. Para isto é importante que o farmacêutico consiga criar empatia com os utentes de forma a cativar a sua confiança e que seja ativo na sua prática diária, fazendo uso dos conhecimentos que possui para aconselhar o utente e promover a resolução da patologia e/ou a melhoria dos sintomas.

Durante o atendimento, para além do esclarecimento das dúvidas apresentadas pelos utentes, o farmacêutico deve zelar pela melhor compreensão possível das várias questões inerentes à sua terapêutica, como sejam a finalidade do tratamento, a posologia, a via e modo de administração, a duração da terapêutica, as condições ideais de conservação dos medicamentos e outras informações adicionais consideradas relevantes. Informações relacionadas com reações adversas e contra-indicações devem ser filtradas e comunicadas apenas quando consideradas imprescindíveis para o caso concreto, uma vez que podem comprometer a adesão à terapêutica ou criar ansiedade desnecessária no doente. A linguagem utilizada ao longo do atendimento deve ser adaptada a cada utente tendo em conta fatores como a idade e nível de instrução, que irão influenciar a compreensão e assimilação da informação transmitida (6).

Cabe ainda ao farmacêutico, sempre que possível, o acompanhamento e monitorização da terapêutica dos doentes, podendo ser uma grande mais-valia para a evolução favorável da situação clínica.

A informação verbal prestada durante o atendimento deve ser sempre complementada com informação escrita, de forma sintética, simples e legível, podendo recorrer-se a pictogramas e/ou pequenas ilustrações nos casos que o justifiquem. Na FO a posologia é escrita à mão nas embalagens.

Toda a conduta do farmacêutico deve garantir a privacidade do utente e a proteção das suas informações pessoais, estando obrigado ao sigilo profissional (23). Sempre que se justifique ou que seja solicitado pelo utente, este pode ser encaminhado para um dos gabinetes disponíveis para um atendimento com maior privacidade e discrição.

Sempre que o farmacêutico considerar que a situação clínica do utente carece de uma avaliação mais aprofundada, deve reencaminhá-lo para consulta médica.

## 6.2. Farmacovigilância

Sabe-se que nenhum medicamento é inócuo e, como tal, é importante uma avaliação aprofundada de todos os possíveis efeitos que advêm da toma de cada medicamento. Para isso, na fase de desenvolvimento dos medicamentos são levados a cabo estudos nas mais diversas áreas para garantir que, quando são lançados no mercado, apresentam a máxima

qualidade e segurança possíveis até ao momento, bem como eficácia comprovada. No entanto, há determinadas situações que podem não surgir durante a fase de ensaios clínicos que antecede a colocação do medicamento no mercado. Alguns exemplos dessas situações são a ocorrência de interações com outros medicamentos administrados concomitantemente e o aparecimento de reações adversas raras ou tardias. Por esse motivo, é fundamental que após o início da comercialização continuem a ser tomadas medidas para avaliar a segurança do medicamento.

A Farmacovigilância consiste no conjunto de ações que promovem a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas ou outros problemas de segurança relacionados com medicamentos (24). Entende-se por Reação Adversa a Medicamento(s) (RAM) “qualquer resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos (25).”

Mais uma vez, pelo contacto privilegiado que tem com o público, o farmacêutico desempenha um papel extremamente importante na farmacovigilância, sendo normalmente a pessoa a quem o doente recorre caso sinta algo de anormal após a toma do medicamento. Muitas vezes até de forma não intencional, durante um atendimento, o doente acaba por comentar situações com que se deparou relacionadas com a toma da sua medicação, cabendo ao farmacêutico avaliá-las e intervir da forma que considerar mais adequada.

A notificação de RAMs pode ser realizada por qualquer pessoa, seja ela profissional de saúde ou não, havendo um formulário específico para cada uma das situações. Quanto mais completa for a informação fornecida mais correta será a avaliação da situação, no entanto as informações mais relevantes são a descrição da reação adversa em causa, a identificação do(s) medicamento(s) suspeito(s) de ter(em) causado a RAM, os dados do doente (ex.: iniciais do nome, idade, sexo) e o contacto do notificador da RAM, sendo sempre garantida a confidencialidade dos dados relativos ao notificador e ao utente.

O farmacêutico pode e deve informar os utentes acerca da importância de notificar as reações adversas e de como o poderão fazer, divulgando a possibilidade de submissão da notificação em papel (imprimindo e preenchendo uma ficha de notificação que pode ser encontrada no site do INFARMED e remetendo-a à Direção de Gestão do Risco de Medicamentos do INFARMED ou à Unidade Regional de Farmacovigilância (URF) correspondente, consoante a localização do notificador) ou *online* através do Portal RAM do INFARMED. O farmacêutico pode ainda disponibilizar-se a realizar ele próprio a notificação, de acordo com a informação prestada pelo utente. É importante salientar que devem ser notificadas todas as suspeitas de RAM, mesmo que estas já se encontrem descritas, uma vez que a sua notificação pode contribuir para a alteração da frequência (por exemplo, uma RAM que foi classificada como “frequente” passar a ser classificada como “muito frequente” com base num aumento dos casos notificados).

Neste âmbito convém referir que, não sendo os suplementos alimentares da competência do INFARMED, a notificação de reações adversas decorrentes da utilização deste tipo de produtos não é feita através dos meios acima mencionados, devendo ser remetida à Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

### 6.3. Medicamentos Fora de Uso - VALORMED

A VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos que foi criada em 1999 como forma de resposta à necessidade inquestionável de implementar um sistema de gestão de resíduos relacionados com os medicamentos, sejam as embalagens ou os próprios medicamentos já fora de uso. O surgimento desta sociedade resultou da colaboração entre a indústria farmacêutica, os distribuidores e as farmácias comunitárias, sendo um grande passo de consciencialização no que diz respeito ao impacto ambiental dos medicamentos enquanto resíduos. O seu principal objetivo é promover a eliminação adequada destes resíduos, contribuindo para a preservação do meio ambiente e também para a proteção da saúde pública. Para tal, existe em cada farmácia um contentor da VALORMED destinado à deposição de medicamentos fora de uso, bem como as suas embalagens e *blisters*. Na FO este contentor encontra-se no *back-office* e não num local acessível aos utentes, de forma a garantir que os resíduos ali depositados cumprem os requisitos estabelecidos, evitando o aparecimento de objetos inadequados (como radiografias, pilhas, termómetros,...) ou que possam pôr em perigo quem eventualmente manusear o contentor (como seringas, agulhas e outro material contaminado).

Quando atinge a capacidade máxima, este contentor é devidamente fechado, selado, pesado e substituído por um novo contentor vazio. É impresso um talão que é carimbado e assinado e que se cola no topo do contentor para sua identificação, sendo depois recolhido pelo distribuidor responsável, que no caso da FO é a Cooprofar.

Os resíduos são encaminhados para um centro de triagem, onde é efetuada a sua separação, classificação e redirecionamento: papel, plástico e cartão para a respetiva reciclagem e os restantes resíduos para incineração.

O farmacêutico tem um papel essencial na sensibilização e consciencialização do público em geral para a importância desta prática.

## 7. Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos é uma das principais atividades do farmacêutico na farmácia comunitária. No entanto, esta não se trata de uma mera cedência, mas sim de uma fase-chave para o tratamento do doente. Após a consulta médica, onde já poderão ser mencionadas algumas questões relativas à terapêutica, o doente dirige-se à farmácia para o aviamento da prescrição. O intervalo de tempo entre a consulta e a ida à farmácia é bastante variável, pelo que nem sempre as informações que são divulgadas na consulta ficam retidas até ao início do tratamento. Para além disso, muitas vezes acontece que durante a consulta o médico não incide sobre pontos relevantes e o doente, por vergonha ou esquecimento, acaba por não perguntar. Desta forma, sendo o farmacêutico especializado na área do medicamento e sendo o último profissional de saúde com o qual o utente contacta antes de iniciar a sua terapêutica, faz sentido que na fase de dispensa sejam abordadas todas as questões



consideradas pertinentes a esse nível, como a posologia, via e modo de administração, duração da terapêutica, possíveis alertas para interações ou efeitos adversos relevantes, e que se coloque o utente à vontade para expor as suas dúvidas. O mesmo deve acontecer com a dispensa de MNSRM, que podem ser solicitados pelo doente, indicados pelo farmacêutico em resposta a uma situação ligeira ou mesmo aconselhados pelo médico. Durante a dispensa podem ainda ser avaliadas situações de incompatibilidades ou interações farmacológicas importantes.

## 7.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

De acordo com o Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto (9), os medicamentos podem ser classificados, quanto à dispensa ao público, em MSRM e MNSRM.

São sujeitos a receita médica os medicamentos que, segundo o mesmo decreto-lei, cumpram um dos seguintes requisitos:

- “a) Possam constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica;
- b) Possam constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam;
- c) Contenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar;
- d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica.”

O principal objetivo desta classificação é garantir que a terapêutica com estes medicamentos é feita de forma controlada e supervisionada por um médico, reduzindo os potenciais riscos associados a uma utilização inadequada dos mesmos.

### 7.1.1. Tipos de Receitas Médicas

Em relação ao tipo de receita médica associada, os MSRM podem classificar-se como:

a) **Medicamentos de receita médica renovável** - esta categoria inclui “MSRM que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e que possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica.” (9)

b) **Medicamentos de receita médica especial** - neste grupo inserem-se medicamentos que preencham uma das seguintes condições:

- “i) Contenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável;
- ii) Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais;

iii) Contendam uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.” (9)

c) **Medicamentos de receita médica restrita** - são medicamentos de utilização reservada a certos meios especializados, por se enquadrarem num dos seguintes pontos:

“i) Destinarem-se a uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública;

ii) Destinarem-se a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios;

iii) Destinarem-se a pacientes em tratamento ambulatorio, mas a sua utilização ser suscetível de causar efeitos adversos muito graves, requerendo a prescrição de uma receita médica, se necessário emitida por especialista, e uma vigilância especial durante o período de tratamento.” (9)

Atualmente, em Portugal, coexistem três tipos de receitas: receitas eletrónicas materializadas (REM), receitas eletrónicas desmaterializadas (RED) e receitas manuais.

Independentemente do tipo de receita médica utilizada, a prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva denominação comum internacional (DCI) da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia.

Excecionalmente, a prescrição pode incluir a denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular da autorização de introdução no mercado (AIM), nas situações de:

“a) Prescrição de medicamento com substância ativa para a qual não exista medicamento genérico participado ou para a qual só exista original de marca e licenças;

b) Justificação técnica do prescritor, assinalada em local próprio da receita, quanto à insusceptibilidade de substituição do medicamento prescrito por um dos seguintes motivos:

i) Prescrição de medicamento com margem ou índice terapêutico estreito, conforme informação prestada pelo INFARMED, I. P.;

ii) Fundada suspeita, previamente reportada ao INFARMED, I. P., de intolerância ou reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa, mas identificado por outra denominação comercial;

iii) Prescrição de medicamento destinado a assegurar a continuidade de um tratamento com duração estimada superior a 28 dias.” (26)

#### **7.1.1.1. Receita Manual**

As receitas manuais são a forma de prescrição mais antiga, dentro do que atualmente se encontra em vigor em Portugal. De forma a acompanhar a evolução tecnológica e a minimizar os erros associados à prescrição, dispensa e faturação dos medicamentos e outros produtos de

saúde, introduziu-se o método de prescrição eletrónica, que será abordada nas secções seguintes.

A receita manual continua a ser válida em situações excecionais, que terão de ser justificadas e assinaladas em local designado na própria receita: falência informática, inadaptação fundamentada do prescritor (previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem profissional), prescrição no domicílio ou outras situações até um máximo de 40 receitas por mês (26).

O modelo de receita manual é diferente do de receita eletrónica, apresentando-se em papel de formato A5, impresso só na frente, de acordo com a imagem apresentada no Anexo 2.2 (27). As receitas manuais apresentam um prazo de vigência de 30 dias a contar da data da sua prescrição e só podem ser aviadas uma vez, não permitindo que o utente avie os medicamentos ali prescritos em diferentes ocasiões.

Numa receita manual podem ser prescritos até quatro medicamentos ou produtos de saúde distintos, não podendo o número total de embalagens ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens (26).

As receitas manuais não podem conter rasuras, caligrafias diferentes nem podem ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis, podendo estas situações impedir a comparticipação dos medicamentos ou produtos de saúde prescritos (28). A farmácia encontra-se no direito de recusar o aviamento de receitas que não cumpram os requisitos quanto à sua validade.

No final do processo de dispensa, imprime-se no verso da receita a informação relativa aos medicamentos dispensados e respetivos códigos. Solicita-se ao utente ou ao seu representante que assine o verso da receita de forma legível para comprovar a dispensa efetuada e, se aplicável, o exercício do direito de opção. Caso este não saiba assinar, o farmacêutico deve registar essa informação na receita (26). O verso da receita é carimbado e assinado pelo profissional responsável pela dispensa.

Caso o utente esteja abrangido por algum regime de complementaridade ou plano de comparticipação externo ao SNS, é importante que a farmácia fique com uma cópia do cartão de beneficiário, que deve ser anexado à receita.

Sob a forma de anexos são apresentadas três receitas manuais reais e distintas, uma delas no modelo comum e atualizado do SNS (Anexo 2.3) e as outras duas em modelos de receita específicos associados às seguradoras Fidelidade (Anexo 2.4) e Seguradoras Unidas (Anexo 2.5). Todos os dados pessoais presentes nestes documentos são ocultados, garantindo total anonimato.

#### **7.1.1.2. Receita Eletrónica Materializada**

A Receita Eletrónica Materializada (REM) não é mais do que, como o nome indica, uma materialização da prescrição por via eletrónica, bastante útil nos casos de inadaptação do utente às novas tecnologias ou em que este, por algum motivo, não queira estar dependente apenas da Receita Eletrónica Desmaterializada (RED).

O modelo deste tipo de receita, bem como da respetiva guia de tratamento, encontra-se no Anexo 2.6 (27). A parte correspondente à receita médica propriamente dita é destacada da guia de tratamento e, no seu verso, imprime-se a informação relativa aos produtos dispensados, carimba-se e solicita-se a assinatura do utente ou do seu representante, ficando este documento arquivado na farmácia. A guia de tratamento é devolvida ao utente.

Em geral, a REM possui um prazo de vigência de 30 dias e, tal como a manual, só permite o seu aviamento uma vez, a não ser que seja emitida uma REM renovável.

A REM renovável, geralmente, aplica-se à prescrição de medicamentos destinados a tratamentos prolongados e pode conter até 3 vias, que vigoram por 6 meses, permitindo ao utente levantar os medicamentos prescritos de forma faseada e durante um período de tempo mais prolongado.

Na REM, tal como na receita manual, a quantidade máxima de medicamentos ou produtos de saúde que pode ser prescrita por receita são quatro embalagens, não podendo o número total de embalagens ultrapassar o limite de duas por medicamento ou produto, nem o total de quatro embalagens (26).

A título exemplificativo, consta no Anexo 2.7 uma das REM apresentadas durante a fase de atendimento do meu estágio.

### **7.1.1.3. Receita Eletrónica Desmaterializada**

A RED, também conhecida como Receita Sem Papel (RSP), é o formato mais recente de prescrição médica, em vigor desde 2015 e obrigatório desde 1 de Abril de 2016 em todo o SNS (29).

Este novo modelo eletrónico permite a prescrição simultânea de diferentes tipologias de medicamentos e produtos de saúde na mesma receita, como por exemplo medicamentos comparticipados, não comparticipados, destinados a patologias agudas, destinados a patologias crónicas ou outros produtos de saúde que não medicamentos, o que não era possível no passado.

Aquando da dispensa, o utente pode optar por dispensar todos os produtos prescritos ou apenas parte deles, podendo levantar os restantes noutra ocasião e/ou noutro estabelecimento.

A desmaterialização da receita médica está associada uma maior eficácia e segurança no controlo da emissão e dispensa da receita, sendo fornecidos, para além do número da receita, um “Código de Acesso e Dispensa” para validação da dispensa dos medicamentos na farmácia e um “Código de Direito de Opção” destinado à validação desse direito por parte do utente aquando do aviamento da receita.

Por norma, cada linha de prescrição da RED apresenta um prazo de vigência de 30 dias, à exceção dos medicamentos destinados a tratamentos prolongados (tabela n.º 2 aprovada em anexo à Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro (30)), em que cada linha vigora por seis meses.

Na RED podem ser prescritos produtos de saúde e medicamentos distintos, correspondendo cada linha de prescrição a um único produto de saúde ou medicamento, até um máximo de

duas embalagens de cada. Medicamentos destinados a tratamentos prolongados apresentam um limite máximo de seis embalagens por receita (26).

Após a prescrição, o utente pode ter acesso à informação da receita por meio de SMS, *e-mail*, através da emissão do Guia de Tratamento disponibilizado pelo médico prescriptor ou ainda na aplicação MySNS Carteira ou na área do cidadão do portal Serviço Nacional de Saúde (SNS). O Guia de Tratamento é um documento pessoal e intransmissível e possui todas as informações necessárias ao levantamento dos produtos prescritos, incluindo o número da receita, o código de dispensa, o código de opção e o código QR de cada produto para o caso de falência do sistema informático. O modelo atual do Guia de Tratamento associado à RED é apresentado no Anexo 2.8.

#### **7.1.1.4. Particularidades de Prescrição e Dispensa**

- No caso de medicamentos que se apresentam sob a forma de embalagem unitária (isto é, “uma embalagem que contém uma unidade de forma farmacêutica na dosagem média usual para uma administração”) podem ser prescritas até quatro embalagens por receita.
- Em receitas materializadas ou por via manual, medicamentos contendo uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópica têm de ser prescritos em receita isolada dos restantes medicamentos ou produtos de saúde.
- Em caso de falência do sistema informático, não é permitido dispensar os medicamentos contendo substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas.
- Regra geral, as farmácias só podem dispensar até duas embalagens por cada linha de prescrição por mês, ou até quatro embalagens no caso de apresentação em dose unitária. Pode ser dispensada uma quantidade superior, se justificada, em caso de: a quantidade de embalagens necessárias para cumprir a posologia ser superior a duas embalagens por mês, extravio, perda ou roubo de medicamentos, dificuldade de deslocação por parte do utente à farmácia ou ausência prolongada do país. (31)

#### **7.1.2. Análise e Validação da Receita Médica**

No momento da dispensa, cabe ao farmacêutico analisar a prescrição médica com que se depara, de forma a assegurar que esta cumpre todos os requisitos necessários.

Em geral, uma receita só é válida se incluir: número da receita, local de prescrição ou respetivo código, identificação do médico prescriptor (incluindo o número de cédula profissional e, se for o caso, a especialidade), nome e número de utente, entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país quando aplicável e referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável) através de uma sigla específica junto dos dados do utente (a sigla «R» para pensionistas ou a sigla «O» para determinadas patologias previamente designadas, sendo obrigatória, no campo da receita relativo à designação do medicamento, a menção ao despacho que consagra o respetivo regime) (26).

No caso de uma REM, para além dos parâmetros mencionados, a sua validade depende da inclusão de: DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem,

número de embalagens, denominação comercial do medicamento (se aplicável) e respetiva justificação técnica, código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos (CNPEM) ou outro código oficial identificador do produto (se aplicável), data de prescrição e assinatura do prescriptor (26).

A validade de uma RED depende, adicionalmente, da presença de hora da prescrição, linhas de prescrição (incluindo menção do tipo de linha, número da linha, identificada univocamente e constituída pelo número da prescrição e pelo número de ordem da linha de prescrição, tipo de medicamento ou produto de saúde prescrito e data do termo da vigência da linha de prescrição), bem como os elementos indicados para a REM (26).

A receita manual, para ser válida, tem de apresentar os seguintes elementos: vinheta identificativa do local de prescrição (se aplicável), que será verde no caso de utentes pensionistas, vinheta identificativa do médico prescriptor, identificação da especialidade médica (se aplicável), contacto telefónico do prescriptor, sinalização da exceção que justifica a utilização da receita manual, nome e número de utente, entidade financeira responsável e número de beneficiário, acordo internacional e sigla do país (quando aplicável), referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos (se aplicável), DCI da substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, número de embalagens, denominação comercial do medicamento (se aplicável) e respetiva justificação técnica e assinatura do prescriptor (26).

### **7.1.3. Regimes de Comparticipação**

A comparticipação consiste num financiamento total ou parcial dos encargos do utente na aquisição de medicamentos, promovendo o acesso aos cuidados básicos de saúde por parte de toda a população.

A comparticipação de medicamentos pode ser efetuada tanto pelo SNS como por outras entidades, havendo diferenças na comparticipação concedida por cada uma delas.

A comparticipação por parte do Estado português é definida com base em quatro escalões, que variam de acordo com as indicações terapêuticas do medicamento, a sua utilização, as entidades que o prescrevem e ainda com o consumo acrescido para doentes que sofram de determinadas patologias. Medicamentos incluídos no escalão A têm comparticipação de 90% do seu PVP, no escalão B de 69%, no escalão C de 37% e no escalão D de 15%.

Existe ainda um Regime Especial de Comparticipação de Medicamentos (RECM), que prevê dois tipos de comparticipação:

- Em função dos beneficiários: tem em conta os rendimentos dos utentes e estabelece uma comparticipação adicional de 5% para os medicamentos integrados no escalão A e de 15% para os medicamentos integrados nos escalões B, C e D para pensionistas cujo rendimento anual seja inferior aos valores pré-estabelecidos. Assim, o escalão A passa a ter uma comparticipação de 95%, o escalão B de 84%, o escalão C de 52% e o escalão D de 30% (32).

- Em função das patologias ou de grupos especiais de utentes: encontrando-se os medicamentos abrangidos por esta categoria concretamente definidos e legislados como tal (32).

Como exemplo de patologias cujo tratamento é alvo do regime de comparticipação especial pode referir-se, entre muitas outras, a Doença Inflamatória Intestinal (33) e a Diabetes (34, 35).

Para além do SNS existem outras entidades responsáveis pela comparticipação de medicamentos, que podem assumir a comparticipação de forma isolada (como é o caso de algumas seguradoras - por exemplo Açoreana Seguros ou Seguradoras Unidas) ou atuar em regime de complementaridade à comparticipação já efetuada pelo SNS (como por exemplo Multicare, Santa Casa da Misericórdia ou SAVIDA).

Cada um dos diferentes planos de comparticipação tem associado um código que é selecionado no momento da dispensa de acordo com o regime de comparticipação de que o utente beneficia. Por exemplo, o plano geral do SNS corresponde ao código 01.

No caso da receita eletrónica, ao fazer a sua leitura, o sistema assume logo o plano de comparticipação correspondente ao SNS simplificado. Se o utente beneficiar de um regime de comparticipação especial pertencente ao SNS, este tem de ser introduzido manualmente. No caso da receita manual, qualquer que seja o plano, este também tem de ser introduzido à mão após a introdução dos produtos prescritos.

Se o utente beneficiar de um plano de comparticipação que não pertença ao SNS deve apresentar um comprovativo do mesmo, sendo o plano selecionado pelo farmacêutico entre a listagem de planos disponíveis no sistema informático. Nestes casos, deve introduzir-se o número de beneficiário e confirmar-se a validade do comprovativo apresentado.

#### **7.1.4. Dispensa de Medicamentos Estupefacientes ou Psicotrópicos**

Relativamente à dispensa de medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos existem procedimentos especiais a desenvolver para garantir a segurança do utente e o cumprimento das questões legais por parte da farmácia.

No ato da dispensa procede-se ao registo informático da seguinte informação: identidade do utente ou do seu representante (nome, data de nascimento, número e data de validade do documento identificativo - bilhete de identidade, carta de condução, cartão de cidadão ou passaporte, no caso de utentes estrangeiros), identificação da prescrição através do número de prescrição, identificação da farmácia (nome e número de conferência de faturas), identificação do medicamento (número de registo e quantidade dispensada) e data de dispensa (26).

No caso de a prescrição ser manual ou materializada, o utente ou o seu representante deve assinar o verso da receita de forma legível de forma a comprovar a dispensa efetuada. Caso o utente não saiba ou não possa assinar, o farmacêutico declara essa informação na receita.

A farmácia deve conservar uma reprodução em papel ou em suporte informático das receitas manuais ou materializadas onde estejam incluídos medicamentos estupefacientes ou psicotrópicos por um período de três anos, onde deve constar o código do medicamento, a quantidade dispensada e os dados do utente ou do seu representante (26).

## 7.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os medicamentos que não preencham nenhum dos requisitos acima mencionados para os MSRM podem ser vendidos em qualquer farmácia sem a necessidade de apresentação de receita médica.

A grande maioria destes medicamentos pode também ser vendida em outros estabelecimentos autorizados, como é o caso das parafarmácias, à exceção dos MNSRM de venda exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). A lista de MNSRM-EF (também conhecida como “terceira lista de medicamentos”) inclui medicamentos de uso prolongado ou que contêm substâncias que, pela sua natureza, perfil de segurança ou pelas suas indicações terapêuticas, exigem aconselhamento e acompanhamento farmacêutico. São dispensados segundo um protocolo de dispensa, onde estão definidas as condições que justificam a sua utilização sem receita médica (36, 37).

Neste âmbito, o papel do farmacêutico é aconselhar o utente, promover a otimização da sua terapêutica e garantir que esta é não só eficaz, mas também segura, direcionando-o para consulta médica sempre que considerar adequado.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de, inicialmente, presenciar e, numa fase mais avançada, realizar inúmeros atendimentos de aconselhamento farmacêutico relacionado com a dispensa de MNSRM.

## 7.3. Medicamentos Genéricos

Um medicamento genérico é um medicamento para o qual foi demonstrada, através de estudos de biodisponibilidade apropriados, bioequivalência relativamente a um medicamento de referência com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica. Entende-se por medicamento de referência aquele que “foi autorizado com base em documentação completa, incluindo resultados de ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos” (9).

O PVP dos medicamentos genéricos corresponde a uma percentagem do PVP autorizado em Portugal para o medicamento de referência, o que faz com que os medicamentos genéricos, na sua maioria, sejam economicamente mais vantajosos para o utente que os medicamentos de referência correspondentes.

Para efeitos de dispensa, cada farmácia deve ter disponíveis para venda no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, pertencentes ao grupo dos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo. A não ser que seja outra a opção do utente, o farmacêutico deve dispensar o medicamento de menor preço, vedando-se apenas o direito de opção nos casos de:



- a) O medicamento prescrito conter uma substância ativa para a qual não exista medicamento genérico ou só exista original de marca e licenças;
- b) O médico prescritor ter justificado tecnicamente a insuscetibilidade de substituição do medicamento prescrito.

## 7.4. Medicamentos de Uso Veterinário

Medicamentos de Uso Veterinário (MUV) são medicamentos destinados à utilização em animais a título curativo, preventivo ou de diagnóstico e são da competência da DGAV, tal como os suplementos alimentares.

Os MUV podem ser classificados quanto à dispensa em: (38)

- Medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária;
- Medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários.

São classificados como não sujeitos a receita médico-veterinária os MUV que, ao abrigo do Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho (38), preenchem todos os requisitos seguintes:

- a) A sua administração envolva apenas formulações cujo manuseamento não requer conhecimentos ou técnicas específicas;
- b) O medicamento não constitua um risco direto ou indireto, mesmo que administrado incorretamente, para o(s) animal(ais) tratado(s), para a pessoa que o administra e para o ambiente;
- c) O RCMV não inclua qualquer advertência em relação a eventuais efeitos adversos graves decorrentes da sua correta utilização;
- d) O medicamento veterinário ou qualquer outro produto que contenha a mesma substância ativa não tenha sido objeto de notificações frequentes respeitantes a reações adversas graves;
- e) O RCMV não mencione contraindicações associadas a outros medicamentos veterinários não sujeitos a receita médico-veterinária;
- f) O medicamento não requeira condições especiais de conservação;
- g) Não seja conhecida a existência de risco para a segurança do consumidor relacionado com resíduos em alimentos obtidos a partir de animais tratados, mesmo que os medicamentos veterinários sejam utilizados incorretamente;
- h) Não haja conhecimento de riscos para a saúde humana ou animal no que respeita ao desenvolvimento de resistências a agentes antimicrobianos ou anti-helmínticos mesmo que os medicamentos veterinários que os contenham sejam incorretamente utilizados.

Medicamentos classificados como “de uso exclusivo por médicos veterinários” são medicamentos que contenham substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas ou que estejam sujeitos a outras restrições devidamente assinaladas no artigo 75º do Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho (38).

Uma vez que do plano curricular do curso de Ciências Farmacêuticas não consta nenhuma unidade curricular obrigatória em que seja abordada esta temática, considero que este foi um dos grandes desafios com que me deparei ao longo do estágio.

Pelo facto de a FO estar inserida num meio rural a incidência da procura de MUV é bastante elevada. Por esse motivo fui confrontada em diversos atendimentos com a solicitação de medicamentos e outros produtos de uso veterinário e respetivo aconselhamento, durante os quais o auxílio de toda a equipa da FO foi fundamental.

Os MUV mais solicitados ao longo do meu estágio foram desparasitantes internos, quer para animais de menor porte como cães e gatos, quer para suínos e bovinos.

## 7.5. Falência do Sistema Informático no Momento da Dispensa

No caso de falência do sistema informático e consequente impossibilidade de aceder ao conteúdo da receita desmaterializada através da informação disponibilizada na mensagem ou no *e-mail*, o farmacêutico deve seleccionar a opção “*offline*” e recorrer aos códigos QR que constam no Guia de Tratamento. Cada código corresponde a um produto prescrito nessa receita, devendo fazer-se a leitura ótica apenas dos códigos dos produtos a dispensar, introduzindo-os no sistema. Nestes casos a dispensa só é possível numa única farmácia e de uma vez só, ou seja, caso o utente não avie a receita na sua totalidade, o restante conteúdo ficará sem efeito e não poderá ser levantado posteriormente.

Medicamentos contendo substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas (tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (39), alterado pela Lei n.º 8/2019 de 1 de Fevereiro (40), e n.º 1 do artigo 86.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro (41)) não podem ser dispensados em caso de falência informática (26).

## 7.6. Automedicação

A automedicação é definida como “a utilização de MNSRM de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde” (42).

Com o progressivo alargamento do acesso à informação, esta prática tem sido cada vez mais comum e acabou por se tornar parte integrante do sistema de saúde. Por esse motivo, o farmacêutico deve assumir a automedicação como uma realidade e tornar-se um interveniente favorável nesta prática, contribuindo para uma redução dos riscos potencialmente associados à automedicação não assistida por um profissional de saúde.

Muitas vezes o utente compara a situação prévia de alguém conhecido com a sua e, encontrando semelhanças, procura o mesmo tratamento. Acontece que os mesmos sintomas podem ser indicativos de diversas patologias e/ou diferentes origens e cada pessoa apresenta particularidades que justificam a personalização e ajuste da terapêutica à sua situação concreta.

A farmácia comunitária é muito procurada como primeira opção antes de uma ida ao médico por oferecer um atendimento mais acessível, mais rápido e, muitas vezes, menos

dispendioso. Por este motivo, o farmacêutico deve trabalhar constantemente para aperfeiçoar e atualizar o seu conhecimento e as suas valências no que concerne à utilização de MNSRM. Em casos de maior gravidade ou de necessidade de uma investigação mais aprofundada, o doente deve ser aconselhado a consultar o médico.

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

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

Entende-se por Produto Cosmético “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais” (43).

Atualmente, este é um dos grandes desafios no dia-a-dia da farmácia comunitária, uma vez que o interesse e a procura por este tipo de produtos é cada vez maior, não só por parte do público feminino, mas também do público masculino. Assim, é importante que o farmacêutico se mantenha atualizado em relação ao enorme leque de ofertas na área da Cosmética, já que esta se encontra em constante mudança e inovação.

O farmacêutico deve conhecer as diversas marcas e os vários produtos que cada uma tem a oferecer, bem como o fim a que se destinam, assegurando um bom aconselhamento nesta área. É ainda fundamental que o farmacêutico saiba avaliar as várias afeções cutâneas e distinguir situações simples de situações que necessitam de avaliação médica, encaminhando o utente para consulta médica sempre que considerar adequado.

### **8.2 Fitoterapia e Suplementos Alimentares**

Os Suplementos Alimentares são “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada (...) que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida” (44).

Apesar de serem muitas vezes confundidos com medicamentos pelo público em geral, os suplementos alimentares não se encontram sob a alçada do INFARMED, sendo regulados pela DGAV.

Na FO os suplementos alimentares são muito procurados, sobretudo aqueles contendo ferro e ácido fólico, frequentemente usados na gravidez e em fase de pré-conceção em que as exigências nutricionais são mais elevadas devido ao desenvolvimento do feto. É também

muito comum a procura de suplementos alimentares para controlo da ansiedade e distúrbios do sono.

A Fitoterapia revelou-se uma área consideravelmente menos procurada ao longo do meu estágio na FO. No entanto, tive oportunidade de presenciar a satisfação de vários utentes que utilizavam arroz vermelho com o objetivo de diminuir os níveis de colesterol.

### 8.3. Dispositivos Médicos

Considera-se um Dispositivo Médico “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, *software*, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o *software* destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de:

- i) Diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença;
- ii) Diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência;
- iii) Estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico;
- iv) Controlo da concepção.” (45)

Assim, destaco como os dispositivos médicos mais solicitados ao longo do meu estágio na FO: tiras-teste para medição da glicémia, lancetas e câmaras expansoras.

## 9. Preparação de Medicamentos

A preparação de medicamentos é uma valência da farmácia comunitária que tem caído em desuso, no entanto ainda não foi totalmente abolida e é útil em certos casos.

### 9.1. Matérias-primas

As matérias-primas utilizadas na preparação de medicamentos manipulados na FO são adquiridas a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED, nomeadamente através dos distribuidores grossistas habituais (Cooprofar e Empifarma).

A acompanhar as matérias-primas vem sempre um boletim de análise que comprova o cumprimento das exigências definidas na respetiva monografia da Farmacopeia Portuguesa, onde consta o número do lote da matéria-prima em questão.

No momento da receção, o farmacêutico deve averiguar se a informação constante no boletim de análise está de acordo com as especificações previstas para a matéria-prima. Deve ainda verificar a integridade da embalagem, o cumprimento das condições de higiene e das exigências de conservação e confirmar se o produto recebido corresponde ao encomendado.

Quer as embalagens originais, quer as embalagens para onde a matéria-prima seja transferida, têm de conter um rótulo onde esteja indicado claramente: a identificação da matéria-prima e do fornecedor, o número do lote, as condições de conservação, as precauções de manuseamento e o prazo de validade.

Em caso de não conformidade com algum dos pontos acima referidos, as matérias-primas devem ser destruídas ou devolvidas ao fornecedor, consoante o caso, o mais brevemente possível.

É fundamental assegurar a correta rotulagem das matérias-primas, bem como a manutenção das condições de conservação adequadas a cada uma delas (46).

## 9.2. Manipulação

Atualmente a manipulação é usada sobretudo para satisfazer necessidades que as especialidades farmacêuticas disponíveis no mercado não conseguem cobrir. Através da manipulação é possível fazer ajustes posológicos para utilização pediátrica, preparar medicamentos a partir de protocolos já descritos numa farmacopeia ou num formulário (preparados officinais) ou em função da descrição qualitativa e quantitativa por parte do médico especificamente para o utente em questão (fórmulas magistrais). A manipulação engloba isto e muito mais, pelo que para esta atividade o farmacêutico segue as orientações não só do FGP, mas também da Farmacopeia Portuguesa, do Manual de Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária e de outros documentos legais referentes a esta matéria.

A Portaria nº 594/2004 de 2 de junho (46), que aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, estabelece a obrigatoriedade de a preparação de fórmulas magistrais ou de preparados officinais ser realizada pelo farmacêutico diretor técnico ou sob a sua supervisão e controlo, podendo este delegar essa função num farmacêutico substituto, desde que conste por escrito essa delegação.

Devido à reduzida frequência de prescrições de medicamentos manipulados na região, a FO optou por realizar uma parceria com a Farmácia Barreiros, localizada no Porto, que assegura a preparação de manipulados mais complexos. Desta forma evita-se a aquisição de matérias-primas para utilização esporádica e que acabariam por se deteriorar, dando prejuízo à farmácia.

Durante o meu estágio surgiu-me apenas um caso de um manipulado, que tratei de encaminhar para a referida Farmácia. Tratava-se de um pó para aplicação podológica, cuja fórmula magistral consta no Anexo 2.9. O contacto foi feito no próprio dia em que a utente apresentou a receita, esta foi digitalizada e enviada por *e-mail* para o laboratório de manipulados e solicitou-se o envio do medicamento pela Cooprofar, distribuidora preferencial da FO. A receção do medicamento ocorreu dentro de três dias, tendo-se informado a utente, por telefone, de que o mesmo já se encontrava disponível para levantamento.

Apesar de ser pouco comum a preparação de manipulados na FO, esta possui um laboratório, cujas instalações, material e equipamento estão de acordo com os requisitos

legalmente definidos, nomeadamente pela Portaria nº 594/2004 de 2 de junho (46) - apresentando iluminação e ventilação convenientes, superfícies de fácil limpeza e área suficiente para evitar riscos de contaminação cruzada durante a preparação - e pela Deliberação nº 1500/2004 de 7 de dezembro (8), que define o material mínimo obrigatório a existir no laboratório.

### **9.3. Acondicionamento e Rotulagem**

O acondicionamento dos manipulados deve ser feito de forma a garantir a total integridade e estabilidade da preparação. Existem diversos tipos de acondicionamento primário, que deve ser selecionado tendo em conta a forma farmacêutica e as propriedades do medicamento manipulado. Por exemplo, preparações líquidas que se alteram por exposição à luz são acondicionadas em frascos de vidro de cor âmbar, que lhes confere maior proteção.

As embalagens e/ou recipientes utilizados devem cumprir as especificações da Farmacopeia Portuguesa.

A rotulagem de medicamentos manipulados está igualmente legislada, existindo informação mínima obrigatória a incluir, nomeadamente: (46)

- a) Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- b) Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- c) Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- d) Prazo de utilização;
- e) Condições de conservação;
- f) Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, “agite antes de usar”, “uso externo” (em fundo vermelho), etc.;
- g) Via de administração;
- h) Posologia;
- i) Identificação da farmácia;
- j) Identificação do farmacêutico diretor técnico.

Na FO há rótulos pré-impresos em papel autocolante com a informação de identificação da farmácia e do diretor técnico, sendo a restante informação preenchida manualmente para cada medicamento manipulado.

### **9.4. Controlo de Qualidade**

O controlo de qualidade deve abranger todo o ciclo da preparação de medicamentos, desde a receção das matérias-primas até ao acondicionamento final do produto. Para que tal aconteça, para além da correta execução de todos os procedimentos e da supervisão por parte do farmacêutico responsável, é imprescindível o registo de toda a informação relativa a cada preparação.

No momento da preparação, o farmacêutico deve começar por assegurar todas as condições adequadas à manipulação, bem como verificar a presença de todo o material necessário. Ao longo do procedimento, é preenchida uma Ficha de Preparação que se destina ao registo de toda a informação correspondente àquela preparação de forma a assegurar a rastreabilidade do processo e respetivo controlo de qualidade. Na ficha de preparação deve constar: a denominação do medicamento manipulado, nome e morada do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral ou de uma preparação efetuada e dispensada por iniciativa do farmacêutico para um doente determinado), nome do prescritor (caso exista), número de lote atribuído ao medicamento preparado, composição do medicamento (matérias-primas, respetivas quantidades usadas e os números de lote correspondentes), descrição do modo de preparação, registo dos resultados dos controlos efetuados, descrição do acondicionamento, rubrica e data de quem preparou e de quem supervisionou a preparação do medicamento manipulado.

Após a preparação do medicamento, é fundamental um controlo final das características do produto semi-acabado. De acordo com o tipo de produto, são avaliados parâmetros como características organolépticas (aspeto, cor e odor), quantidade dispensada e a conformidade com a definição da respetiva monografia.

## 9.5. Cálculo do Preço de Manipulados

O cálculo do preço dos medicamentos manipulados tem em consideração o valor dos honorários da preparação (A), o valor das matérias-primas (B) e o valor dos materiais da embalagem (C).

O cálculo dos honorários tem por base um fator (F), cujo valor é atualizado anualmente em função do crescimento do índice de preços ao consumidor divulgado pelo Instituto Nacional de Estatística (INE) para o ano anterior, e depende da forma farmacêutica do produto acabado e das quantidades preparadas.

Os valores referentes às matérias-primas são calculados multiplicando o valor da aquisição (ao qual é deduzido o IVA respetivo) por um fator específico, em função da maior das unidades em que estas forem utilizadas ou dispensadas.

Os valores relativos aos materiais de embalagem são determinados multiplicando o valor de aquisição (ao qual é deduzido o IVA respetivo) por 1,2.

O PVP dos medicamentos manipulados é dado pela seguinte fórmula:

$$[(A + B + C) \times 1,3] + IVA \text{ (à taxa em vigor)}$$

As linhas orientadoras para o cálculo do preço de manipulados estão disponíveis na Portaria nº 769/2004 de 1 de julho (47).

## 9.6. Regimes de Comparticipação de Manipulados

Para um medicamento manipulado ser objeto de comparticipação pelo SNS ou pela ADSE deve ser prescrito mediante indicação na receita da(s) substância(s) ativa(s), respetiva

concentração, excipiente(s) aprovado(s) e forma farmacêutica, e enquadrar-se numa das seguintes situações:

- a) Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- b) Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- c) Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou da geriatria.

A listagem dos medicamentos manipulados comparticipados consta em anexo ao Despacho nº 18694/2010 de 18 de novembro (48), podendo nela ser incluídos outros medicamentos manipulados desde que cumpram as condições supracitadas. Estes medicamentos são comparticipados em 30% do respetivo preço.

Prescrições médicas que façam referência a marcas de medicamentos, produtos de saúde ou outros produtos não têm direito a comparticipação.

## 9.7. Preparações Extemporâneas

A preparação extemporânea é utilizada para medicamentos que, pela sua baixa estabilidade em solução ou suspensão, são comercializados em forma de pó ou granulado. Antes de serem administrados, deve ser adicionado o veículo adequado, geralmente água purificada, de acordo com a informação fornecida para cada medicamento, agitando vigorosamente até à obtenção de uma solução ou suspensão, conforme pretendido.

Os medicamentos com necessidade de preparação extemporânea mais frequentemente solicitados ao longo do meu estágio foram antibióticos, muitos dos quais tive oportunidade de preparar com a devida supervisão. Estes medicamentos apresentam um curto período de viabilidade após preparação (geralmente entre 7 a 14 dias), devendo a maioria ser acondicionados no frigorífico (entre 2 °C e 8 °C).

## 10. Outros Cuidados de Saúde Prestados na Farmácia

Pela facilidade de acesso e pela sua grande proximidade com os utentes, a farmácia comunitária tem visto ampliar o seu espetro de atuação. Os profissionais que dela fazem parte trabalham diariamente para corresponder às expectativas criadas não só pelos utentes, mas também pelas entidades superiores que lhes confiam novas tarefas, e para que a farmácia se torne cada vez mais útil para toda a comunidade.



## 10.1. Determinação de Parâmetros Bioquímicos e Medição da Pressão Arterial

Hoje em dia, um dos principais focos da farmácia comunitária é a prevenção do desenvolvimento de patologias crônicas como a diabetes e a hipertensão arterial.

Como tal, a FO coloca ao dispor dos utentes a possibilidade de monitorização de parâmetros bioquímicos, nomeadamente colesterol total, triglicérides e glicémia, e promove campanhas de sensibilização para a importância de um controlo regular destes valores. Para indivíduos já afetados funciona como uma monitorização dos valores e uma oportunidade para aconselhamento farmacêutico acerca de atitudes que podem contribuir para a melhoria da sua saúde e bem-estar e para evitar a progressão da doença e desenvolvimento de futuras complicações. No caso de utentes saudáveis uma monitorização, ainda que menos exigente, é sempre útil para assegurar que os parâmetros permanecem dentro dos valores de referência e permite a deteção precoce de possíveis alterações.

Neste âmbito, ao longo do meu estágio, elaborei protocolos simplificados e de fácil leitura acerca das três principais patologias que podem ser monitorizadas em farmácia comunitária: diabetes, dislipidémia e hipertensão arterial. Desenvolvi ainda um rastreio destinado à avaliação de glicémia e pressão arterial (PA). Os referidos protocolos e os resultados obtidos no rastreio realizado encontram-se, respetivamente, nos Anexos 2.10 e 2.11.

De uma forma geral, a população que aderiu ao rastreio é constituída por pessoas de idade mais avançada, sendo a média de idades de aproximadamente 68 anos. A pessoa mais nova tinha 47 anos, enquanto a mais velha tinha 85. A maioria das pessoas já tinha sido diagnosticada com pelo menos uma das patologias investigadas no rastreio (diabetes e hipertensão arterial) ou outras que contribuem para um aumento do risco cardiovascular, nomeadamente, hipercolesterolemia. Inclusive, a maior parte dos indivíduos estava medicado e dizia ter uma boa adesão à terapêutica instituída. Após a realização deste rastreio, eis as principais conclusões:

- **Algumas das pessoas não diagnosticadas apresentavam valores de PA e/ou glicémia acima dos valores normais de referência.** Em relação à PA é importante considerar a possibilidade de estarmos perante casos de “Hipertensão da Bata Branca”. Uma só medição com valores acima do normal não permite diagnosticar HTA, sendo necessária uma avaliação mais aprofundada, pelo que o utente deve ser reencaminhado para o médico no caso de recorrência de valores elevados. Relativamente à glicémia, a presença de valores acima dos normais em teste de glicémia capilar não faz diagnóstico de Diabetes, sendo necessário para isso realizar uma análise laboratorial para avaliação da glicemia no plasma em jejum de, no mínimo, oito horas. No entanto, é importante aconselhar estes utentes a adotar um estilo de vida mais saudável e a ir controlando os valores de forma a intervir o mais cedo possível para evitar o desenvolvimento destas patologias crônicas.

- **Muitas das pessoas diagnosticadas com HTA e sob terapêutica anti-hipertensora não apresentavam os valores de PA controlados.** Nestes casos o ideal era que o utente conseguisse fazer várias medições no seu domicílio de forma a perceber se os valores estão

realmente descontrolados ou se se trata apenas de alterações em consultório. Caso as alterações sejam persistentes, é recomendável a ida ao médico uma vez que pode ser necessário um ajuste da terapêutica.

- Das 24 pessoas avaliadas, 7 apresentavam valores de PA Normal, 7 apresentavam valores de PA Normal Alta, 7 apresentavam valores de PA correspondentes a HTA Grau 1 e 3 apresentavam valores de PA correspondentes a HTA Grau 2. Para esta classificação foi tida em conta a informação constante na Norma 020/2011 de 28/09/2011 da DGS (49), atualizada a 19/03/2013 - Hipertensão Arterial: definição e classificação.

## **10.2. Determinação de Parâmetros Antropométricos**

Na FO a determinação dos parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal) é efetuada numa balança designada para o efeito, que se encontra na zona de atendimento. Os utentes podem manusear o aparelho de forma independente, uma vez que o método é simples e as instruções se encontram visíveis, no entanto, sempre que necessitem podem e devem solicitar a ajuda do farmacêutico ou outro profissional de saúde ali presente. Caso tenham dúvidas quanto ao resultado obtido, o farmacêutico encontra-se disponível para auxiliar na sua interpretação e fazer o aconselhamento apropriado.

## **10.3. Administração de Injetáveis**

A FO tem ainda disponível o serviço de administração de injetáveis, nomeadamente a vacina da gripe, que foi a situação mais comum ao longo do meu estágio visto ter decorrido entre setembro e janeiro. A administração de outro tipo de vacinas é rara ou mesmo nula, uma vez que é conveniente que se faça o registo no boletim de vacinas e no sistema informático no centro de saúde. A administração de outro tipo de medicamentos injetáveis também é pouco comum na FO, no entanto, cinco dos sete profissionais de saúde que atualmente constituem a equipa da FO têm a formação necessária para tal.

## **10.4. Aconselhamento Podológico**

O aconselhamento podológico é desenvolvido pela Dra. Raquel Silva, que se desloca à FO de duas em duas semanas, normalmente à terça-feira, para consultas previamente marcadas, quer presencialmente na farmácia, quer através de contacto telefónico. Este é um serviço complementar de extrema importância e com grande adesão por parte da comunidade. Uma das grandes mais-valias da presença deste serviço na farmácia é a possibilidade de encaminhar os utentes, sobretudo diabéticos do tipo II, para um acompanhamento mais específico, continuado e de fácil acesso.

## **10.5. Aconselhamento Nutricional**

O aconselhamento nutricional está a cargo da nutricionista Rute Domingues e decorre todos os sábados num gabinete da FO destinado para o efeito. As consultas são, tal como para o acompanhamento podológico, marcadas previamente por telefone ou presencialmente. É

um serviço com grande afluência de utentes e com resultados visivelmente positivos. Pouco depois de iniciar o meu estágio na FO, a nutricionista Rute Domingues experimentou uma nova forma de divulgação da sua atividade e de outras informações úteis para os utentes, desenvolvendo vídeos curtos e objetivos, que eram publicados todas as semanas na página de Facebook da farmácia.

## 11. Contabilidade e Gestão

### 11.1. Verificação e Processamento do Receituário

Como já foi referido, no caso das receitas manuais e REM, no final do ato de dispensa é impresso no verso da mesma a informação relativa aos medicamentos dispensados, sendo assinada pelo utente ou o seu representante, carimbada e assinada pelo profissional responsável pela dispensa. Ao longo do mês estas receitas são arquivadas, separadas por organismo de participação em local designado e vão sendo conferidas uma segunda vez, para garantir que tudo está em conformidade e que a receita será válida para o reembolso à farmácia do valor participado. Tendo sido, no momento da dispensa, conferida toda a informação necessária à validade da prescrição, para além de uma segunda verificação é importante conferir ainda se os medicamentos dispensados correspondem aos prescritos, se cumprem as especificações legais e se constam as assinaturas do utente e do profissional responsável pela dispensa, a data de dispensa e o carimbo da farmácia. Durante o meu estágio na FO não ocorreram erros graves que comprometessem a terapêutica ou a saúde do doente. Nesses casos, o doente tem de ser contactado imediatamente após a deteção do erro, de forma a minimizar as consequências potencialmente nefastas. Os erros mais frequentes estavam associados à prescrição em si, nomeadamente apresentação de modelo de receita não válido, ausência de sinalização da exceção que justifica a prescrição manual, presença de rasuras ou caducidade da prescrição.

Os documentos correspondentes a planos especiais de participação ou complementaridades associados à RSP são igualmente arquivados depois de carimbados e assinados pelo profissional que efetuou a dispensa. Atualmente a tendência é para que a informação seja, cada vez mais, processada a nível informático, reduzindo-se a quantidade de arquivos em formato papel, pelo que já são poucos os organismos que ainda mantêm a emissão de um documento físico, em formato de talão, que tem de ser assinado pelo utente, carimbado e assinado pelo profissional responsável. No Anexo 2.12 é apresentado um exemplo real de um destes documentos.

No final de cada mês é necessário enviar uma série de documentos em formato papel, para efeitos de faturação, ao Centro de Controlo e Monitorização do SNS (CCM-SNS), nomeadamente:

- Fatura (em duplicado)
- Notas de débito/crédito (em duplicado)

- Relação resumo de lotes
- Verbetes de identificação de lotes
- Receitas médicas

As receitas médicas devem seguir agrupadas por lote e anexadas aos respetivos verbetes de identificação de lotes.

No caso de a farmácia ter aderido à Faturação Eletrónica, o envio dos documentos contabilísticos (fatura e notas de débito/crédito) é substituído pelo envio em formato desmaterializado e, em substituição da fatura física, deve ser enviada uma guia de fatura eletrónica.

Assim, ao fim de cada mês é impressa uma lista das movimentações correspondentes a cada organismo de participação em lotes de 30 receitas e o verbete correspondente a cada lote, seguindo-se a confirmação de toda a informação, inclusive a presença de todas as receitas correspondentes a cada lote de cada organismo. Esta informação é compilada, devidamente organizada e enviada à ARS correspondente até ao início do mês seguinte àquele a que a informação diz respeito, em dia a definir e a ser comunicado mensalmente às farmácias por meio de circular informativa. A recolha da documentação é efetuada pelos CTT na farmácia.

Nos casos de participação por entidades externas ao SNS, a mesma informação acrescida da documentação emitida no caso de RSP é enviada à ANF, que depois se encarrega de a fazer chegar a cada uma das entidades. Nestes casos o envio tem de ser efetuado antes do dia 10 do mês seguinte àquele a que a informação se refere.

No resumo de lotes também consta a informação referente às RED, sendo essa a única informação a enviar relativamente a este tipo de prescrição. Uma vez que o processo é totalmente informatizado não há necessidade de conferência, sendo que a informação é enviada automaticamente para o CCM-SNS através do Sifarma2000®.

A presença de não conformidades implica a devolução das receitas à farmácia para respetiva retificação e envio no mês seguinte. Caso a retificação não seja possível o reembolso do valor participado não é efetuado.

Apenas nos casos de farmácias associadas à ANF, independentemente do organismo responsável pela participação, o reembolso à farmácia é realizado por essa entidade, que posteriormente recebe o pagamento por parte dos organismos correspondentes.

## **11.2. Gestão de Documentação Relativa a MEP e Benzodiazepinas**

Em relação às substâncias controladas, nomeadamente MEP e Benzodiazepinas, é necessário enviar um conjunto de informação ao INFARMED que visa um controlo eficaz das movimentações relativas a este tipo de substâncias.

Mensalmente é obrigatório o envio das cópias de receitas manuais e do registo de saídas relativos aos MEP e Benzodiazepinas. É ainda obrigatório o envio anual, até 31 de janeiro do

ano seguinte, de um mapa de balanço onde constam todas as movimentações efetuadas ao longo de todo o ano a que se refere).

O registo de entradas de MEP e Benzodiazepinas é validado pela farmácia para cada um dos fornecedores. No caso da Cooprofar, a validação é feita *online* num separador apropriado apresentado na página desta distribuidora. A Empifarma envia uma lista mensal das substâncias controladas adquiridas pela farmácia através dos seus serviços, que deve ser conferida, assinada e reenviada, concluindo-se assim a validação.

## 12. Outras Atividades Desenvolvidas ao Longo do Estágio

Durante o meu estágio na FO pude acompanhar todas as atividades desenvolvidas no dia-a-dia de uma farmácia de oficina, participando ativamente na sua maioria. Para além dessas atividades, antes de iniciar a fase de atendimento foram-me solicitados alguns trabalhos de forma a consolidar e articular as informações teóricas mais importantes a aplicar no momento do contacto com o utente, nomeadamente ao nível do aconselhamento farmacêutico. Para além dos protocolos relativos à determinação de parâmetros bioquímicos já mencionados, desenvolvi ainda um conjunto de quatro monografias acerca das patologias mais frequentes no atendimento em farmácia comunitária: gripe e constipação, hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes mellitus. Nestas monografias apresentei, de forma resumida, uma breve introdução sobre a patologia em questão e as principais formas de tratamento, com especial enfoque no tratamento farmacológico: classes farmacológicas, mecanismo de ação e principais efeitos adversos e interações medicamentosas associados a cada classe. As referidas monografias encontram-se no Anexo 2.13.

Uma outra atividade que desenvolvi foi um inventário de produtos Chicco®, Pic® e Control®, com o objetivo de verificar os *stocks* e proceder-se à sua correção se necessário.

No dia 9 de novembro tive a oportunidade de assistir à formação *FAMA Intensive Training I & II* sobre o tema "Vulvovaginites e Contraceção", promovida pela Gedeon Richter no Hotel Quinta das Lágrimas, em Coimbra. Esta formação dividiu-se em quatro sessões: a primeira sessão com a Dra. Maria Geraldina Castro (Sociedade Portuguesa de Ginecologia) em que foi abordado o tema "Candidíase e Vulvovaginites"; a segunda sessão com o Dr. Hipólito de Aguiar (Farmacêutico e Docente Universitário) subordinada ao tema "Diferenciação de Produto/Serviço pelo Preço"; a terceira sessão com a Dra. Maria João Carvalho que apresentou "Casos Práticos em Contraceção de Emergência" e a quarta sessão com Alexandre Monteiro, que se assume como "especialista em decifrar pessoas", sobre como "Decifrar Clientes".

## 13. Conclusão

Considero que o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia Oliveirense foi uma excelente oportunidade de consolidar toda a informação transmitida ao longo do curso de Ciências Farmacêuticas, bem como de adquirir novos conhecimentos inerentes à prática diária da profissão e que só se obtêm após o contacto constante com os utentes. Em tempos como os nossos ser farmacêutico é um enorme desafio, uma vez que a grande afluência de informação faz com que estejamos perante uma sociedade mais exigente, mais crítica e muitas vezes menos recetiva ao aconselhamento por parte dos profissionais de saúde. No entanto, ser farmacêutico nos dias de hoje é também um privilégio e um orgulho, uma vez que toda essa informação que existe ao dispor da população necessita de ser filtrada e direcionada para que seja entendida e bem utilizada e ninguém melhor para o fazer do que o farmacêutico. Para estar à altura das exigências dos seus utentes, o farmacêutico precisa de estar em constante formação e aprendizagem ao longo da sua carreira profissional, pelo que a participação num número mínimo de horas de formação por ano já possui carácter obrigatório.

Na Farmácia Oliveirense, para além do conhecimento científico, foram-me transmitidos valores e ideologias que devem reger a conduta farmacêutica na sua vertente mais humana, privilegiando sempre a saúde do utente e valorizando as suas preocupações.

Mais uma vez, deixo o meu mais sincero agradecimento a toda a equipa da Farmácia Oliveirense pelo apoio incondicional que me prestaram ao longo destes quatro meses de estágio, em especial ao Dr. Manoel Cerdeira e Sá por me ter concedido esta oportunidade. Sem dúvida que serei melhor profissional por ter passado pela vossa casa. Muito obrigada!

## 14. Referências Bibliográficas

- (1) Cabral C, Pita JR. Sinopse da História da Farmácia - Cronologia. Catálogo de Exposições 2015. [citado em outubro de 2019]; Disponível na internet: [https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio\\_historico\\_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo\\_sinopse.pdf](https://www.uc.pt/ffuc/patrimonio_historico_farmaceutico/publicacoes/catalogosdeexposicoes/catalogo_sinopse.pdf);
- (2) Portaria n° 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República n° 177/2012 - Série I;
- (3) Portaria n° 14/2013 de 11 de janeiro. Diário da República n° 8/2013, Série I; →
- (4) Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República n° 168/2007, Série I;
- (5) Decreto-Lei n° 171/2012 de 1 de agosto. Diário da República n° 148/2012, Série I;
- (6) Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF), 3ª Edição. 2009;
- (7) Deliberação n° 1502/2014 de 3 de julho. Diário da República n° 145/2014, Série II;
- (8) Deliberação n° 1500/2004 de 7 de dezembro. Diário da República n° 303/2004, Série II;
- (9) Decreto-Lei n° 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República n° 167/2006, Série I;
- (10) Tavares PC. Formulário Galénico Português. Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa, ANF; 2008;
- (11) Decreto-Lei n° 95/2004 de 22 de abril. Diário da República n° 95/2004, Série I-A;
- (12) Centro de Terminologias Clínicas. Interoperabilidade Semântica - ATC. Ministério da Saúde. Disponível na internet: <https://www.ctc.min-saude.pt/2017/04/05/atc/>;
- (13) *World Health Organization. ATC/DDD Index - Furosemide*. Disponível na internet: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=C03CA01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C03CA01);
- (14) *World Health Organization. ATC/DDD Index - Finasteride*. Disponível na internet: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=D11AX10](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=D11AX10);
- (15) *World Health Organization. ATC/DDD Index - Finasteride*. Disponível na internet: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=G04CB01](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=G04CB01);
- (16) Despacho n° 4742/2014 de 21 de março. Diário da República n° 65/2014, Série II;
- (17) INFARMED. Vademecum - DCI em Português. 2005. Disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/vademecum.pdf/f85294bb-db17-4d18-aaab-f394fbbb963e>;
- (18) Deliberação n° 95/CD/2019 de 11 de novembro. Diário da República;
- (19) INFARMED. Circular Informativa n° 019/CD/100.20.200. 2015 [citado em outubro de 2019]. Disponível na internet: <http://www2.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/36C7F43D-C5E6-443D-88E4-BD640B73D73D/0/11702347.pdf>;
- (20) Decreto-Lei n.º 97/2015 de 1 de junho. Diário da República n° 105/2015, Série I;
- (21) Portaria n° 195-C/2015 de 30 de junho. Diário da República n° 125/2015, 1º Suplemento, Série I;
- (22) Portaria n° 827/2005 de 14 de setembro. Diário da República n° 177/2005, Série I-B;
- (23) Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico. Disponível na internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo\\_deontologico\\_da\\_of\\_4436676175988472c14020.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf);

- (24) *World Health Organization. Pharmacovigilance*. Disponível na internet:  
[https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/pharmvigi/en/](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/).
- (25) INFARMED. Saiba Mais Sobre - Portal RAM. 2012 [citado em novembro de 2019]. Disponível na internet:  
[https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/48\\_Portal\\_RAM.pdf/7a09eb42-dab3-41d4-9bcc-3589d12ff4dc?version=1.0;](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/48_Portal_RAM.pdf/7a09eb42-dab3-41d4-9bcc-3589d12ff4dc?version=1.0;)
- (26) Portaria nº 224/2015 de 27 de julho. Diário da República nº 144/2015, Série I;
- (27) Despacho nº 8809/2018 de 17 de setembro. Diário da República nº 179/2018, Série II;
- (28) INFARMED. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. Versão 6.0. 2019. [citado em novembro de 2019]. Disponível na internet:  
[https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872;](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcd0b378-3b00-4ee0-9104-28d0db0b7872;)
- (29) Despacho nº 2935-B/2016 de 25 de fevereiro. Diário da República nº 39/2016, 1º Suplemento, Série II;
- (30) Portaria nº 1471/2004 de 21 de dezembro. Diário da República nº 297/2004, Série I-B;
- (31) Portaria nº 284-A/2016 de 4 de novembro. Diário da República nº 212/2016, 1º Suplemento, Série I;
- (32) Portaria nº 195-D/2015 de 30 de junho. Diário da República nº 125/2015, 1º Suplemento, Série I;
- (33) Portaria nº 351/2017 de 15 de novembro. Diário da República nº 220/2017, Série I;
- (34) Portaria nº 35/2016 de 1 de março. Diário da República nº 42/2016, Série I;
- (35) Portaria nº 15/2018 de 11 de janeiro. Diário da República nº 8/2018, Série I;
- (36) Deliberação nº 24/CD/2014 de 26 de fevereiro. Diário da República;
- (37) INFARMED. Lista de DCI identificadas pelo Infarmed como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa. Disponível na internet:  
[https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes\\_transferencia\\_titular\\_aim/lista\\_dci;](https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci;)
- (38) Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho. Diário da República nº 145/2008, Série I;
- (39) Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Diário da República nº 18/1993, Série I-A;
- (40) Lei nº 8/2019 de 01 de fevereiro. Diário da República nº 23/2019, Série I;
- (41) Decreto Regulamentar nº 61/94 de 12 de outubro. Diário da República nº 236/1994, Série I-B;
- (42) Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho. Diário da República nº 154/2007, Série II;
- (43) Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de setembro. Diário da República nº 185/2008, Série I;
- (44) Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho. Diário da República nº 147/2003, Série I-A;
- (45) Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho. Diário da República nº 115/2009, Série I;
- (46) Portaria nº 594/2004 de 2 de junho. Diário da República nº 129/2004, Série I-B;
- (47) Portaria nº 769/2004 de 1 de julho. Diário da República nº 153/2004, Série I-B;
- (48) Despacho nº 18694/2010 de 18 de novembro. Diário da República nº 242/2010, Série II;



(49) Direção Geral de Saúde. Norma 020/2011 de 28 de setembro - Hipertensão Arterial: definição e classificação. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>;

# Anexos

## Anexo 1.1 - Apresentação de póster científico no âmbito desta dissertação, no XIV Annual CICS-UBI Symposium, 2019

### C4-OXIDIZED $\Delta$ 5-STEROIDS AS A SOURCE OF POTENTIALLY BIOACTIVE COMPOUNDS

Mafalda Ferraz<sup>1(\*)</sup>, Samuel Silvestre<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> CNC, Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal.

(\*) *E-mail*: mafaldaferraz\_@hotmail.com

#### ABSTRACT

Steroids are a group of compounds belonging to the class of lipids which have been identified, namely, in plants, animals and fungi, where they play important biological activities. For example, steroids are involved in several physiological pathways in the human body, essentially as chemical messengers. Cholesterol is the most abundant steroid in humans and is the precursor of all other endogenous steroids. This sterol can be easily oxidized, either by enzymatic reactions or by autoxidation, forming several different products known as oxysterols. Many of these molecules, particularly oxysterols oxidized at C7, have been widely studied and some had demonstrated interesting activities. On the other hand, oxysterols oxidized at C4 are less well known, however, the studies in this field suggest that they may be promising molecules. For instance, 4 $\alpha$ - and 4 $\beta$ -hydroxycholesterol have cytostatic properties that may be interesting in oncology field. As there are few and low-yielding methods known to prepare 4 $\beta$ -hydroxy- and 4-oxocholesterol, the aim of the present work is to explore reactional conditions to selectively obtain these compounds. For this, the selective protection of 3-hydroxyl group was also studied intending to improve the yields of C4-oxidized products. The best conditions to obtain these compounds will be applied to other series of steroids, before starting the cytotoxicity evaluation in tumoral and normal cell lines.

**Keywords:** cholesterol, allylic oxidation, oxysterols, 4 $\beta$ -hydroxycholesterol.

**Anexo 1.2 - Apresentação de póster científico no âmbito desta dissertação, no III International Congress in Health Sciences Research - Trends in Aging and Cancer, 2019**

**HYDROXY- AND 4-OXO- $\Delta$ 5-STEROIDS AS A SOURCE OF BIOACTIVE COMPOUNDS**

**AUTHORS:** Ferraz, M. <sup>1</sup>, Ferreira, O. <sup>1</sup>, Silvestre, S. <sup>1,2</sup>

**PRESENTER:** Samuel Silvestre

**AFFILIATION(S):**

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

<sup>2</sup> CNC, Center for Neuroscience and Cell Biology, University of Coimbra, Coimbra, Portugal

**ABSTRACT**

Steroids are a group of compounds belonging to the class of lipids which have been identified, namely, in plants, animals and fungi, where they play important biological activities. For example, steroids are involved in several physiological pathways in the human body, essentially as chemical messengers. Cholesterol is the most abundant steroid in humans and is the precursor of all other endogenous steroids. This sterol can be easily oxidized, either by enzymatic reactions or by autoxidation, forming several different products known as oxysterols. Many of these molecules, particularly oxysterols oxidized at C7, have been widely studied and some had demonstrated interesting activities. On the other hand, oxysterols oxidized at C4 are less well known, however, the studies in this field suggest that they may be promising molecules. For instance, 4 $\alpha$ - and 4 $\beta$ -hydroxycholesterol have cytostatic properties that may be interesting in oncology field. As there are few and low-yielding known methods to prepare 4 $\beta$ -hydroxy- and 4-oxosteroids, the aim of the present work is to explore reactional conditions to selectively obtain these compounds. For this, after the 4 $\beta$ -hydroxylation of cholesterol, the selective acetylation of its 3 $\beta$ -hydroxyl group was performed intending to improve the yields of C4-oxidized products. Different methods for the oxidation of the 4 $\beta$ -OH group were also explored. The best conditions to obtain these compounds will be applied to other series of steroids, before starting the cytotoxicity evaluation in tumoral and normal cell lines.

### Anexo 1.3 - Resumo da informação relativa às reações descritas na literatura com relevo na área de estudo desta Dissertação

Tabela 1 - Metodologias descritas na literatura para a hidroxilação alílica direta em C4.

Hidroxilação Alílica Direta em C4					
Reagentes	Substrato	Condições Reacionais	Produtos Obtidos	Fonte	
SeO <sub>2</sub> ; H <sub>2</sub> O; Ácido Acético glacial	Benzoato de Colesterilo	Refluxo 2 min.	Benzoato de 4β-hidroxicolest-5-en-3β-ilo	Lockley <i>et al.</i> , 1978 (13)	
SeO <sub>2</sub> ; Ácido Acético; H <sub>2</sub> O		Refluxo 5 min.		Viger <i>et al.</i> , 1982 (14)	
SeO <sub>2</sub> ; Dioxano; H <sub>2</sub> O;	Colesterol	80 °C 18h	4β-hidroxicolesterol (68%)	Ma & Choi T, 2009 (12)	
SeO <sub>2</sub> ; Ácido Fórmico; Dioxano	Acetato de Colesterilo	90 °C	Acetato de 4β-hidroxicolest-5-en-3β-ilo + Acetato de 3β-hidroxicolest-5-en-4β-ilo	Turley <i>et al.</i> , 2011 (15)	
SeO <sub>2</sub> ; 1,4-dioxano/ H <sub>2</sub> O (5:1)	Colesterol	100 °C 24h	4β-hidroxicolesterol (64%) + 4β,7α-dihidroxicolesterol (5%)	Ghosh <i>et al.</i> , 2012 (18)	
SeO <sub>2</sub> ; THF		Refluxo 24h	4β-hidroxicolesterol (75%) + 4β,7α-dihidroxicolesterol (17%)		
SeO <sub>2</sub> ; Piridina		Refluxo 24h	4β-hidroxicolesterol (62%) + 4β,7α-dihidroxicolesterol (13%)		
SeO <sub>2</sub> ; DMSO		100 °C 24h	4β-hidroxicolesterol (60%) + 4β,7α-dihidroxicolesterol (5%)		
SeO <sub>2</sub> ; Ácido Acético; Tolueno		Refluxo 90 min.	4β-hidroxicolesterol (55%)		Kawamoto <i>et al.</i> , 2013 (9)
SeO <sub>2</sub> ; CHCl <sub>3</sub>		Refluxo 48h	4β-hidroxicolesterol (62%) + 7α-hidroxicolesterol (17%)		Nury <i>et al.</i> , 2013 (7)

**Tabela 2** - Metodologias descritas na literatura para a oxidação de 4-hidroxiesteroides a 4-cetonas.

Oxidação de 4-hidroxiesteroides a 4-cetonas				
Reagentes	Substrato	Condições Reacionais	Produtos Obtidos	Fonte
Reagente de Jones (CrO <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ); Acetona	4 $\alpha$ -hidroxicolest-5-eno	0-5 °C 1h	Colest-5-en-4-ona	Glotter <i>et al.</i> , 1968 (20)
	6 $\alpha$ -hidroxicolest-4-eno		Colest-4-en-6-ona	
	4 $\beta$ -hidroxicolest-5-eno		5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxicolest-4-ona	
	6 $\beta$ -hidroxicolest-4-eno		Mistura de epoxicetonas: 5 $\beta$ ,6 $\beta$ -epoxicolest-4-ona + 4 $\beta$ ,5 $\beta$ -epoxicolest-6-ona	
CrO <sub>3</sub> ; Piridina	4 $\alpha$ -hidroxicolest-5-eno	t.a. 2h	Colest-5-en-4-ona	
	4 $\beta$ -hidroxicolest-5-eno			
	6 $\alpha$ -hidroxicolest-4-eno			
	6 $\beta$ -hidroxicolest-4-eno		Colest-4-en-6-ona	
CrO <sub>3</sub> ; água; piridina	Benzoato de 4 $\beta$ -hidroxicolest-5-en-3 $\beta$ -ilo	50-55 °C; 4h	Benzoato de 4-oxocolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (16%)	Viger <i>et al.</i> , 1982 (14)
MnO <sub>2</sub> ; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ;		t.a.; <i>overnight</i>	Benzoato de 4-oxocolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (50%)	
Ph <sub>3</sub> BiCO <sub>3</sub> ; Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> Anidro; THF		Refluxo 18h + 6h	Benzoato de 4-oxocolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (70%)	
TPAP; NMO; CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ; AMS	Acetato de 4 $\beta$ -hidroxicolesterol	Atmosfera de Azoto t.a.; 10h	Acetato de 4-oxocolest-5-en-3 $\beta$ -ilo (90%)	Nury <i>et al.</i> , 2013 (7)

**Tabela 3** - Metodologias descritas na literatura para oxidação alílica direta a 4-cetonas

Oxidação Alílica Direta a 4-cetonas				
Reagentes	Substrato	Condições Reacionais	Produtos Obtidos	Fonte
Ácido Perfluorooctilselênico, Iodobenzeno, Trifluorotolueno	Benzoato de Colesterilo	Refluxo, Azoto em Trifluorotolueno	Benzoato de 4-oxocolest-5-en-3 $\beta$ -ilo	Crich <i>et al.</i> , 2004 (24)
SeO <sub>2</sub> , H <sub>2</sub> O, tolueno, ácido acético glacial	Colest-5-eno	Refluxo 24h	Colest-5-en-4-ona + Colest-5-en-7-ona + 7 $\beta$ -hidroxicolest-5-eno	Mushfiq <i>et al.</i> , 2010 (25)

## Anexo 2.1 - Classificação por Forma Farmacêutica de acordo com a Farmacopeia Portuguesa IX

Adesivos Transdérmicos		Lápis	
Bólus de Libertação Pulsátil		Pós	cutâneos
Cápsulas	duras		orais
	moles	Pré-misturas medicamentosas para uso veterinário	
	gastroresistentes	Preparações auriculares	
	de libertação modificada	Preparações bucais	
	hóstias	Preparações farmacêuticas pressurizadas	
Comprimidos	não revestidos	Preparações intramamárias para uso veterinário	
	revestidos	Preparações intra-uterinas para uso veterinário	
	efervescente	Preparações líquidas cutâneas	
	solúveis	Preparações líquidas cutâneas para uso veterinário	
	dispersíveis	Preparações líquidas orais	
	orodispersíveis	Preparações Nasais	
	gastroresistentes	Preparações Oftálmicas	
	de libertação modificada	Preparações para Inalação	
	para usar na cavidade bucal	Preparações Parentéricas	
	liofilizados orais	Preparações Retais	
Espumas Medicamentosas		Preparações Semi-sólidas Cutâneas	
Gomas para Mascar Medicamentos		Preparações Vaginais	
Granulados	efervescentes	Tampões Medicamentosos	
	revestidos		
	gastroresistentes		
	de libertação modificada		

## Anexo 2.2 - Modelo de Receita Médica Manual

 		Receita Médica N.º 	
Utente: N.º de Utente: 8888888888      Telefone: 8888888888 Entidade Responsável: _____ R.O.: R0 N.º de Beneficiário: 8888888888888888		RECEITA MANUAL Exceção legal: <input type="checkbox"/> a) Falência informática <input type="checkbox"/> b) Inadaptação do prescriptor <input type="checkbox"/> c) Prescrição no domicílio <input type="checkbox"/> d) AM 40 recalcavimás	
Vinheta do Médico Prescrito	Especialidade:  Telefone: _____	Vinheta do Local de Prescrição	
<b>R<sub>x</sub></b> DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem		N.º	Extensão
1   Posologia		8	
2   Posologia		8	
3   Posologia		8	
4   Posologia		8	
Validade: 30 dias Data: 88-88-2088		(Assinatura do Médico Prescritor)	

Mod. n.º 1808 (provisória de INDM, S. A.)

Anexo 2.3 - Receita Manual - Modelo do SNS

**FARMÁCIA OLIVEIRENSE - OLIVEIRA DE FRADES**  
 Dir. Tec.: Dr. Manuel António Cerdeira e Sá  
 Reg. C.R.C. 505956101  
 CAPITAL SOCIAL: 150.000,00 Euro  
 N.º de Contribuinte: 505956101  
 DOCUMENTO PARA FACTURAR: 01 - R/L/S:17/2/105  
 Rec.: 801000004380650708  
 Ben.:

Prod PUP Pref Qt Como Utente P14 Incentivo  
 \*5714498\* - Episcapron, 3 x 20 pó (sol) oral sap  
 19,18 0,00 1 7,10 12,08 0,00 0,00  
 T: 19,18 1 7,10 12,08 0,00

Declaro que: Me foi dispensada 1 embalagem de medicamentos constantes na receita e prestados os cuidados sobre a sua utilização.  
 Ass. do Utente

**farmácia oliveirense**  
 Manuel A. Cerdeira e Sá, Lda  
 Av. Dr. António José de Almeida, nº 18, 345-100, Oliveira de Frades  
 466 964 964

**RECEITA MÉDICA Nº**  
**RECEITA MANUAL**  
 Exceção legal:  a) Falência informática  
 b) Inadaptação do prescriptor  
 c) Prescrição no domicílio  
 d) Ab-40 recetismês

Utente: [Redacted] Telefone: [Redacted]  
 N.º de Utente: [Redacted] R.O.: RO  
 Entidade Responsável: SNS  
 N.º de Beneficiário: [Redacted]

Especialidade: [Redacted] Telefone: [Redacted]  
 Vinheta do Local de Prescrição: [Redacted]

R<sub>x</sub> DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem N.º Extensão  
 1 [Redacted] 8 1

Posologia 2 [Redacted] 8  
 Posologia 3 [Redacted] 8  
 Posologia 4 [Redacted] 8

Posologia  
 Validade: 30 dias  
 Data: 2008012008  
 [Redacted] (assinatura do Médico Prescritor)



# Anexo 2.4 - Receita Manual - Modelo Fidelidade

**FIDELIDADE**  
SEGUROS DESDE 1808

**FIDELIDADE**  
**RECEITA MÉDICA**

PREENCHER A CANETA PRETA

NÚMERO DE ASSISTÊNCIA [REDACTED]  
 DATA DO ACIDENTE [REDACTED]  
 PRESTADOR Nº [REDACTED]  
 PARA UTILIZAÇÃO EXCLUSIVA EM SINISTRADOS DE ACIDENTES DE TRABALHO

**DADOS PESSOAIS DO SINISTRADO**

NOME COMPLETO [REDACTED]

R/ Voltaren emulgel 60 jde	QUANTIDADE 3	VINHETA DO MEDICAMENTO
R/ [REDACTED]	QUANTIDADE <input type="checkbox"/>	VINHETA DO MEDICAMENTO
R/ [REDACTED]	QUANTIDADE <input type="checkbox"/>	VINHETA DO MEDICAMENTO

LOCAL E DATA: Pnt 02.01.2020

O MÉDICO (ASSINATURA E CARIMBO): [Signature]  
 Fidelidade Unidade Cuidados Médicos Acidentes  
 Dr. Miguel Mendonça  
 CP 3479 Lisboa

**LINHA ACIDENTES 808 23 23 23**  
**APARTADO 15125 - 1074-004 LISBOA**

808 29 39 49 fidelidade.pt

Fidelidade - Companhia de Seguros, S.A.  
 NIPC e Matricula 500 918 880, na CRC Lisboa  
 Sede: Largo do Calhariz, 30 - 1249-001 - Lisboa - Portugal  
 Capital Social: 457 380 000 € - www.fidelidade.pt

Linha de Apoio ao Cliente  
 T. 808 29 39 49 - E. apoiocliente@fidelidade.pt  
 Atendimento telefónico personalizado nos dias úteis das 8h às 23h  
 e Sábados das 8h às 20h.

**FIDELIDADE**  
**RECEITA MÉDICA**

PREENCHER A CANETA PRETA

16,00

FARMACIA OLIVEIRENSE - OLIVEIRA DE FRADES  
 Cont. nº505956101 Tel.:232761218  
 Dir. Téc.:Dr. Manoel António Cardeira e Sá

DOCUMENTO PARA FACTURACAO - EM Fidelidade-Companhi

Prod	PIP	Pref	Qt	Comp	Líquido
Voltaren Emulgel	23,2	mg/g-100 g	x 1...	[1]	
	21,10	0,00	3	63,30	0,00

Total (Eur): 63,30

Voltaren Emulgel, 23,2 mg/g-100 g x 1...[1]  
 \*5625025\*

Voltaren Emulgel, 23,2 mg/g-100 g x 1...[1]  
 \*5625025\*

Voltaren Emulgel, 23,2 mg/g-100 g x 1...[1]  
 \*5625025\*

Declaro que:  
 Me foram dispensadas as 3 embalagens de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização

Ass. do Utente [REDACTED]

**FIDELIDADE**  
**RECEITA MÉDICA**

PREENCHER A CANETA PRETA

ACIDENTES DE TRABALHO

utunes.  
 alpl 60 jde

QUANTIDADE 3	VINHETA DO MEDICAMENTO
QUANTIDADE <input type="checkbox"/>	VINHETA DO MEDICAMENTO
QUANTIDADE <input type="checkbox"/>	VINHETA DO MEDICAMENTO

O MÉDICO (ASSINATURA E CARIMBO): [Signature]  
 Fidelidade Unidade Cuidados Médicos Acidentes  
 Dr. Miguel Mendonça  
 CP 3479 Lisboa

**LINHA ACIDENTES 808 23 23 23**  
**APARTADO 15125 - 1074-004 LISBOA**

a de Seguros, S.A.  
 18 880, na CRC Lisboa  
 : 30 - 1249-001 - Lisboa - Portugal  
 000 € - www.fidelidade.pt

Linha de Apoio ao Cliente  
 T. 808 29 39 49 - E. apoiocliente@fidelidade.pt  
 Atendimento telefónico personalizado nos dias úteis das 8h às 23h  
 e Sábados das 8h às 20h.

Anexo 2.5 - Receita Manual - Modelo Seguradoras Unidas

**TRINQUILIDADE LOGO AÇOREANA**  
 CSB/325779  
 Rec. COMP. SEC. POR TRANQUILIDADE E Civil  
 Res. COMP. SEC. POR TRANQUILIDADE E Civil  
 Plano ACID TRABALCO  
 IRD: 05-07-1867 58 A

**RECEITA MÉDICA**

Nome do Sinal: [Redacted] Nº de Sinal: [Redacted]  
 Nome do Médico: [Redacted] Nº de Identificação Profissional: 448-2018  
 Endereço: [Redacted] Cidade: [Redacted] Estado: [Redacted] País: [Redacted]  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079

Nº emb	Princípio Ativo				
	Acido Acetilcolínico				
	Amoxicilina e Acido Clavulínico				
	Betahistina Cloridrato				
	Betametazona				
	Ciprofloxacina				
	Clonidina				
	Diazepam				
	Diclofenac				
	Efedrina				
	Flucloxacilina				
	Heptóxido				
	Ibuprofeno				
	Lactina desintegrada ultrarapida				
	Metamizol Magnésio				
	Mefenâmico				
	Mefenâmico + Lubacaína				
	Misoprostol				
	Omeprazol				
	Clonazepam				
	Paracetamol				
	Paracetamol + Fosfato codéina				
	Parafina e Lanolina				
	Rivaroxabano				
	Tocolosido				
	Tocolosido e Paracetamol				
	Tramadol				
	Tramadol e Paracetamol				

375750 27 10 1 20 27 10 1 20  
 O Médico [Assinatura]

Med. 393/012 - março 2018  
 Vinte e Sete de Outubro de 2018  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079

Os medicamentos prescritos podem ser recebidos em qualquer farmácia da Rede Conveniada do Segurador (Associação Nacional de Farmácias e Associação de Farmácias de Portugal), sem necessidade de pagamento.  
**A Farmácia obriga-se a dispensar os produtos prescritos conforme o estabelecido no artigo 9º do acordo entre a ANF e o Segurador.**

**ADE LOGO AÇOREANA**  
 07-01-2020 10:55  
 Rec. COMP. SEC. POR TRANQUILIDADE E Civil  
 Res. COMP. SEC. POR TRANQUILIDADE E Civil  
 Plano ACID TRABALCO  
 IRD: 05-07-1867 58 A

**RECEITA MÉDICA**

Nome do Sinal: [Redacted] Nº de Sinal: [Redacted]  
 Nome do Médico: [Redacted] Nº de Identificação Profissional: 448-2018  
 Endereço: [Redacted] Cidade: [Redacted] Estado: [Redacted] País: [Redacted]  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079

Nº emb	Princípio Ativo				
	Acido Acetilcolínico				
	Amoxicilina e Acido Clavulínico				
	Betahistina Cloridrato				
	Betametazona				
	Ciprofloxacina				
	Clonidina				
	Diazepam				
	Diclofenac				
	Efedrina				
	Flucloxacilina				
	Heptóxido				
	Ibuprofeno				
	Lactina desintegrada ultrarapida				
	Metamizol Magnésio				
	Mefenâmico				
	Mefenâmico + Lubacaína				
	Misoprostol				
	Omeprazol				
	Clonazepam				
	Paracetamol				
	Paracetamol + Fosfato codéina				
	Parafina e Lanolina				
	Rivaroxabano				
	Tocolosido				
	Tocolosido e Paracetamol				
	Tramadol				
	Tramadol e Paracetamol				

375750 27 10 1 20 27 10 1 20  
 O Médico [Assinatura]

Med. 393/012 - março 2018  
 Vinte e Sete de Outubro de 2018  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079  
 N.º de Matrícula: 196368323 P/C 0011448079

Os medicamentos prescritos podem ser recebidos em qualquer farmácia da Rede Conveniada do Segurador (Associação Nacional de Farmácias e Associação de Farmácias de Portugal), sem necessidade de pagamento.  
**A Farmácia obriga-se a dispensar os produtos prescritos conforme o estabelecido no artigo 9º do acordo entre a ANF e o Segurador.**

## Anexo 2.6 - Modelo de Receita Médica Eletrônica Materializada



Receita Médica N°

Utilizador: Telefone: R.C.: Entidade Responsável: N.º de Beneficiário:		
		/
Especialidade: Telefone:		
<b>R</b>	DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	N.º Extensão
1		Identificação Ótica
2		
3		
4		
Validade: Data:		(Assinatura do Médico Prescritor)

Processado por computador - software, impresso - empresa

Guia de tratamento para o utente

Receita Médica N°:	
Local de Prescrição:	Telefone:
Médico Prescritor:	
Utente:	
Código Acesso:	Código Direito Opção:
<b>R</b>	DCI / Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia
1	N.º 1
2	
3	
4	
Encargo para o utente de acordo com os medicamentos comercializados que cumprem a prescrição médica:	
1	
2	
3	
4	
Para obter mais informações sobre o preço dos medicamentos: • Consulte «Pesquisa Medicamento», no site do INFARMED (www.infarmed.pt); • Contacto a Linha do Medicamento 800 222 444 (Dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00) • Fale com o seu médico ou farmacêutico.	
Data:	

Processado por computador - software, impresso - empresa

# Anexo 2.7 - Exemplo de Receita Eletrônica Materializada

**FARMÁCIA OLIVEIRENSE - OLIVEIRA DE FRADES**  
 Dir.: Tereza da Conceição António Cardeira e Sá  
 Reg. C.R.C.: 50595070  
 CAPITAL SOCIAL: 150.000,00 Euro  
 Nº de Contribuinte: 505956101  
 DOCUMENTO PARA FACTURAÇÃO  
 99x - R/L/S: 1/1/55  
 Rec.: 201100040804028705  
 Ben.: 756022874757



Prod. PUP PRef Dt Comp Utente PV4 Incentivo  
 1) \*5912787x - Spidifen, 400 mg x 20 gran, sol<sup>o</sup> oral s  
 3,68 3,13 1 1,16 2,52 3,68 0,35  
 T: 3,68 1 1,16 2,52 0,35

Declaro que: Me foi dispensada 1 embalagem de medicamentos constantes na receita e prestados os conselhos sobre a sua utilização. Direito de opção: Exerço o direito de opção para o medicamento com preço superior ao 5º e preço mais barato. Ass. do Utente:

**farmácia oliveirense**  
 Manuel A. Carreira, S.A., Lda  
 Direcção: Manuel António Carreira, S.A.  
 985 846 701  
 Av. Dr. António José de Almeida, nº 99 - 1515 - 14 Oliveira de Frades


01/01/2020

INSCRIÇÃO NÚMERO IN  
 SNS 40  
 N.º de Beneficiário: [Redacted]  
 Utente: MATILDE RAMOS LADEIRA  
 Telefone: 964020924  
 Entidade Responsável: Assura  
 R.C.: [Redacted]  
 RN  
 MIGRANTE CH  
 ACES DÃO LAFÕES CS OLIVEIRA FR  
 Identificação Ótica  
 \* 5 0 0 1 5 6 9 9 \*

Especialidade: MEDICINA GERAL E FAMILIAR Telefone: [Redacted]	N.º Extensão 1
DCI / nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia 1 Ibuprofeno, 400 mg, Granulado para solução oral, Saqueta - 20 unidades(s) Posologia: 1 saq dissolvida num copo com agua de 8/8h apos as refeições 3 a 5 dias	N.º Extensão 1 Uma
Validade: 30 dias Data: 2020-01-01	(Assinatura do Médico Prescritor) [Redacted]

Processado por computador - Prescrição Eletrónica Médica V.4.0 - 07/03/07

## Anexo 2.8 - Modelo do Guia de Tratamento associado à Receita Eletrónica Desmaterializada


 Guia de tratamento da prescrição n.º: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

**Guia de Tratamento para o Utente**  
 Não deixe este documento na farmácia

Utente: \_\_\_\_\_  
 Código de Acesso e Dispensa: \_\_\_\_\_ Código Direto de Opção: \_\_\_\_\_ Local de Prescrição: \_\_\_\_\_  
 Prescritor: \_\_\_\_\_  
 Telefone: \_\_\_\_\_

Q1	Nome, dosagem, forma farmacéutica, embalagem, posologia	Quant.	Unidade de prescrição	Empraz.
1				

Processado por computador - software, versão - impressa

\*Os preços são válidos à data da prescrição. Para verificar se houve alterações nos preços dos medicamentos:  
 - Consulte «Pesquisa Medicamento» em [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt) ou «Poupe na Receita» no seu telemóvel  
 - Contacte a Linha de Medicamento 800 227 844 (dias úteis: 09.00-13.00 e 14.00-17.00)  
 - Fale com o seu médico ou farmacêutico.

Códigos para utilização pela farmácia em caso de falência do sistema informático

1

## Anexo 2.9 - Fórmula Magistral de Medicamento Manipulado

Pos. (No p<sup>o</sup>) <sup>ivertz duas</sup>  
<sub>decimas</sub>  
Ácido bórico 6gr.  
Ácido succínico 10gr.  
Carbonato de cálcio 20g.  
Re. de talco, 52gr.  
Mentol 2gr.

---

Rua Ribeiro Cardoso, nº39 - 3670-257 VOUZELA  
Telefone: 232740080 - Fax: 232740100  
Email: scm.vouzela@mail.crlpoe.pt



23

## Anexo 2.10 - Protocolos Desenvolvidos Referentes às Principais Patologias Monitorizadas em Farmácia Comunitária

### Protocolo de Medição da Pressão Arterial

#### • Introdução

A hipertensão arterial é definida como a elevação persistente em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, em avaliação de consultório.<sup>1</sup>

A hipertensão arterial é uma doença que, nos últimos anos, se tem distinguido pela sua elevada prevalência. É um fator de risco importante para diversas patologias, entre as quais insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral, enfarte do miocárdio, cardiomiopatia, retinopatia e nefropatia hipertensivas e insuficiência renal crónica. Desta forma, é essencial uma correta avaliação da pressão arterial como forma de monitorização e diagnóstico. Uma deteção precoce de valores de pressão arterial elevados pode permitir tomar medidas que revertam esses valores antes de ser necessária uma intervenção medicamentosa, nomeadamente alterações no estilo de vida.

Aquando da avaliação da pressão arterial, é importante ter em conta que a pressão sanguínea é um parâmetro bastante variável, sendo influenciada por vários fatores, incluindo idade, raça, circunstâncias da própria medição, refeições, consumo de tabaco ou álcool, temperatura, respiração ou a presença de dor. Este parâmetro sofre ainda algumas variações intraindividuais em função do ritmo circadiano do próprio indivíduo, sendo geralmente mais baixa durante o sono.<sup>2</sup>

#### • Valores de Referência<sup>5</sup>

Tabela 2 - Definições e classificações dos níveis de pressão sanguínea  
(adaptado de 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension)

Categoria	PA Sistólica		PA Diastólica
<b>Ótima</b>	< 120	e	< 80
<b>Normal</b>	120 – 129	e/ou	80 - 84
<b>Normal alta</b>	130 – 139	e/ou	85 - 89
<b>Hipertensão grau 1</b>	140 – 159	e/ou	90 - 99
<b>Hipertensão grau 2</b>	160 – 179	e/ou	100 - 109
<b>Hipertensão grau 3</b>	≥ 180	e/ou	≥ 110
<b>Hipertensão Sistólica Isolada</b>	≥ 140	e	< 90

#### • Método<sup>3</sup>

A medição da pressão arterial pode ser direta (introdução de uma cânula numa artéria, ligada a um transdutor e monitor, usada em Unidades de Cuidados Intensivos e Bloco Operatório) ou indireta (medição através de um esfigmomanómetro, mais comumente realizada).

O método para a medição indireta da pressão arterial varia ligeiramente consoante o tipo de aparelho utilizado, no entanto, o fundamento da técnica é o mesmo: com a insuflação da braçadeira ocorre colapso arterial transitório que gera turbulência no fluxo de sangue pelas artérias. Esta alteração é detetada tanto por meio dos sons de Korotkoff ouvidos através do estetoscópio na medição manual, como pelo aparelho eletrónico que deteta vibrações e as converte em sinais elétricos.

#### Medição da Pressão Arterial com Esfigmomanómetro Manual:

1. Pedir ao utente para se sentar com as costas apoiadas e pernas não cruzadas e para expor o braço, apoiando-o à altura do coração.
2. Verificar que não há roupa que aperte o braço ou que impossibilite a correta colocação da braçadeira.
3. Colocar a braçadeira no braço do utente sobre a artéria braquial, de forma a que o bordo inferior fique a cerca de 2-3 cm acima da fossa antecubital.
4. Insuflar a braçadeira pressionando a pera de insuflação repetidamente até uma pressão 30 mmHg acima daquela a que o pulso radial deixou de ser palpável.
5. Colocar o auscultador do estetoscópio sobre a artéria braquial, abaixo da braçadeira, sem pressionar demasiado.
6. Aliviar a pressão lentamente (aproximadamente 2-3 mmHg por batimento cardíaco) através da válvula enquanto observa o manómetro.
7. Quando ouvir o primeiro batimento cardíaco (fase I de Korotkoff) registar a pressão exibida no manómetro, que corresponde pressão arterial sistólica.
8. Continuar a aliviar a pressão gradualmente até deixar de ouvir os batimentos cardíacos completamente (fase V de Korotkoff). Neste momento, o valor exibido pelo manómetro corresponde à pressão arterial diastólica.

Inicialmente pode ser ouvido um som abrupto, suave, indistinto e abafado (fase IV de Korotkoff). Após esse som, continuar a ouvir até que os sons desapareçam completamente (fase V de Korotkoff). Geralmente a pressão arterial diastólica corresponde à pressão exibida pelo manómetro na fase V, no entanto se houver uma diferença igual ou superior a 10 mmHg entre as fases IV e V, considera-se o valor de pressão correspondente à fase IV. Isto pode ocorrer em casos de elevado débito cardíaco ou vasodilatação periférica, crianças com menos de 13 anos de idade ou mulheres grávidas.

#### Medição da Pressão Arterial com Esfigmomanómetro Automático Digital Oscilométrico:

1. Pedir ao utente para se sentar com as costas apoiadas e pernas não cruzadas e para expor o braço, apoiando-o à altura do coração.
2. Verificar que não há roupa que aperte o braço ou que impossibilite a correta colocação da braçadeira.
3. Colocar a braçadeira no braço do utente sobre a artéria braquial, de forma a que o bordo inferior fique a cerca de 2-3 cm acima da fossa antecubital.
4. Ligar o aparelho, ativá-lo e aguardar até que finalize a medição.



*Figura 1 - Esfigmomanómetro Automático Digital*

#### **Nota:<sup>1</sup>**

A medição da pressão arterial deve obedecer às seguintes premissas:

- efetuada em ambiente acolhedor;
- realizada sem pressa;
- com o doente sentado e relaxado, pelo menos, durante 5 minutos;
- com a bexiga vazia;
- não ter fumado nem ingerido estimulantes (café por exemplo) na hora anterior;
- com o membro superior desnudado;
- usando braçadeira de tamanho adequado;
- sem falar;
- medição sistemática no membro superior em que foram detetados valores mais elevados da PA na primeira consulta.

#### • **Aconselhamento<sup>4</sup>**

Após a medição da pressão arterial devem ser comunicados ao utente os valores obtidos. Esta comunicação deve ser feita de forma ponderada, assegurando que, por um lado, não se alarma demasiado o doente mas, por outro, o doente não desvaloriza valores clinicamente relevantes.



No caso de os valores obtidos serem superiores ao normal (ou seja, PAS  $\geq$  120 e/ou PAD  $\geq$  80) o utente deve ser aconselhado a tomar algumas medidas, que podem variar em função da gravidade dos valores obtidos e do historial individual.

Um indivíduo com pressão arterial considerada normal/alta (PA entre 130/85 e 139/89 mmHg) deve ser aconselhado a fazer uma vigilância mais apertada de modo a perceber se foi um acontecimento isolado ou não. Caso tenda a repetir-se, o ideal será iniciar um processo de alterações do estilo de vida adotando rotinas mais saudáveis, como por exemplo o aumento da prática regular de exercício físico, adoção de uma alimentação mais saudável e equilibrada, controlo de peso, diminuição do consumo de sal ou cessação do consumo tabágico.

Um indivíduo que já esteja no patamar de hipertensão deve ser aconselhado a, para além de mudar o seu estilo de vida, consultar o seu médico de família de forma a intervir com a maior brevidade possível no curso normal da doença.

Um indivíduo que demonstre sinais de emergência hipertensiva deve ser encaminhado imediatamente para o hospital.

- **Outras informações relevantes:**<sup>3</sup>

Apesar de não existirem contraindicações absolutas para a medição da pressão arterial, há alguns casos em que esta deve ser feita com especial precaução.

Por exemplo, no caso de haver uma fístula arteriovenosa ou edema linfático num dos braços, deve fazer-se a medição no braço oposto. Deve ter-se o mesmo cuidado em casos de risco elevado de desenvolvimento de edemas linfáticos, como acontece após dissecação dos nódulos linfáticos no tratamento do cancro da mama. No caso de a fístula, o edema linfático ou a dissecação linfática serem bilaterais, deve realizar-se a avaliação na extremidade de um dos membros inferiores, geralmente obtida na zona do tornozelo.

## Referências Bibliográficas

<sup>1</sup> DGS. Norma 020/2011 de 28/09/2011, atualizada a 19/03/2013 - Hipertensão Arterial: definição e classificação. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202011-de-28092011-atualizada-a-19032013-jpg.aspx>

<sup>2</sup> O'Brien E *et al.* Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *Journal of Hypertension*. 2005 [referenciado a 27 de setembro de 2019]; 23: 697 – 701. Disponível em: <http://www.eoinobrien.org/wp-content/uploads/2007/08/esh-practice-guidelines-on-measurement-j-hypertensmar-2005.pdf>

<sup>3</sup> Ramnarine M. Blood Pressure Assessment. *Medscape*. [atualizado a 3 de janeiro de 2018; referenciado a 27 de setembro de 2019]; Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/1948157-overview>

<sup>4</sup> U.S. Department of Health and Human Services. Your guide to lowering blood pressure. National Institute of Health. 2003 [referenciado a 27 de setembro de 2019]; Disponível em: [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/hbp\\_low.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/hbp_low.pdf)

<sup>5</sup> Williams B *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2018 [referenciado a 27 de setembro de 2019]; 36: 1953 - 2041. Disponível em: <https://www.eshonline.org/esh-content/uploads/2018/10/Download.pdf>

## Protocolo de Medição de Colesterol e Triglicerídeos

### • Introdução<sup>1</sup>

O colesterol é um lípido existente no organismo, que pode ter duas origens: uma parte é produzida pelo próprio organismo e outra parte é obtida através da alimentação. O colesterol é importante para a produção das membranas celulares, hormonas, vitamina D e ácidos biliares, no entanto apenas uma pequena quantidade é precisa para satisfazer as necessidades do organismo.

O excesso de colesterol no organismo (hipercolesterolemia) resulta na sua deposição nas paredes das artérias, reduzindo o calibre das mesmas. Esta obstrução dificulta o afluxo de sangue aos órgãos e tecidos do organismo, diminuindo a sua oxigenação.

Habitualmente utiliza-se o termo “lipoproteína” para designar o conjunto colesterol-proteína transportadora, forma sob a qual o colesterol circula no sangue. As lipoproteínas são classificadas de acordo com a sua densidade, que é influenciada pela proporção de proteína e de gordura que constitui cada uma delas.

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) depositam-se na parede das artérias e são responsáveis pelo fenómeno de aterosclerose, pelo que são conhecidas como “colesterol mau”. Um aumento das LDL no sangue implica um maior risco de doença cardiovascular.

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) são conhecidas como “colesterol bom” e têm um papel importante na limpeza das artérias, sendo responsáveis por remover e transportar o colesterol das artérias para o fígado onde posteriormente será eliminado. Níveis elevados de HDL no sangue estão associados a um menor risco de doença cardiovascular.

Os triglicerídeos são outro tipo de gordura que circula no sangue associada a VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade). A sua elevação está geralmente associada a uma alimentação rica em calorias, açúcares ou álcool, com consequente aumento do risco cardiovascular.

A hipercolesterolemia e a hipertrigliceridemia são dois casos distintos de dislipidemia, ou seja, de anomalia nos níveis de lípidos no sangue.

O diagnóstico de dislipidemias realiza-se através de avaliação laboratorial, no sangue e em jejum de 12 horas, do colesterol total (CT), triglicerídeos (TG), colesterol das HDL (c-HDL) e colesterol das LDL (c-LDL).

Estes parâmetros podem ainda ser avaliados através de um teste rápido em que é efetuada uma pequena punção num dedo. A pequena amostra de sangue obtida é colocada em contacto com uma tira específica para o efeito e esta é introduzida num aparelho eletrónico que fará a leitura dará o resultado em poucos minutos. Geralmente o mesmo aparelho permite avaliar tanto os níveis de colesterol como de triglicerídeos, bastando apenas utilizar a fita correspondente ao parâmetro que se deseja avaliar e configurar o aparelho.

### • Valores de Referência<sup>2</sup>

Os valores de referência para os níveis de colesterol no sangue variam em função do risco cardiovascular do indivíduo.

As guidelines nacionais e europeias referem que o valor normal para a população em geral é colesterol total < 190 mg/dL e colesterol LDL < 115 mg/dL.

Em pessoas com risco cardiovascular alto assintomáticas, com dislipidemia familiar aterogénica e hipertensão de grau 3 (PAS ≥ 180 e/ou PAD ≥ 110 mmHg) é recomendado um valor de colesterol LDL < 100 mg/dL.

Em pessoas com risco cardiovascular muito alto (doença cardiovascular clinicamente evidente, diabetes tipo 2 ou tipo 1 com um ou mais fatores de risco cardiovascular e/ou lesão de órgão-alvo, doença renal crónica grave [TFG < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>]), é recomendado um valor de colesterol LDL < 70 mg/dl. Se

não for possível atingir o valor alvo de c-total e c-LDL, é desejável atingir uma redução  $\geq 50\%$  do colesterol LDL.

Concentrações de c-HDL  $< 40$  mg/dl no homem ou  $< 45$  mg/dl na mulher são considerados marcadores de risco cardiovascular acrescido, pelo que devem ser mantidos acima destes valores.

Em relação aos triglicérideos, geralmente considera-se um valor normal se for  $< 150$  mg/dL.

### • Método

O procedimento é o mesmo para a medição quer do colesterol, quer dos triglicérideos. A diferença reside no facto de as tiras utilizadas serem diferentes, existindo tiras específicas para cada um dos parâmetros, e de o aparelho ter de ser inicialmente configurado para o parâmetro a medir. Esta configuração é feita através da introdução da tira adequada ainda sem amostra no aparelho.

1. Com um pedaço de algodão embebido em álcool etílico a 70% desinfetar o local a punccionar e deixar secar completamente.
2. Com uma lanceta efetuar uma pequena punção na ponta de um dos dedos do utente. Normalmente seleciona-se um dedo da mão não dominante e procura-se uma zona em que a pele seja mais fina, como por exemplo a parte lateral. Se necessário massajar um pouco o dedo para ativar a circulação no local, antes da desinfeção.
3. Colocar a zona da tira destinada à amostra em contacto com a gota de sangue obtida. É importante que a zona destinada à colocação da amostra fique totalmente preenchida.
4. Ativar o aparelho e configurá-lo se necessário.
5. Colocar a tira dentro do aparelho e fechar a tampa. A medição iniciará automaticamente.
6. Aguardar a finalização da leitura pelo aparelho.
7. Fornecer um pedaço de algodão ao utente e pedir que exerça alguma pressão para auxiliar a hemostase.
8. Registrar a medição.
9. Descartar o material nos contentores adequados.



**Figura 1** - Aparelho medidor de colesterol e triglicérideos, respetivas tiras de aplicação da amostra e lanceta descartável.



**Figura 2** - Contentores para descarte do material após a medição.

A - Contentor para deposição de luvas e outro material contaminado não cortante e não perfurante;

B - Contentor para deposição de material contaminado cortante e/ou perfurante.

- **Aconselhamento<sup>2</sup>**

Caso o resultado da medição seja sugestivo de dislipidemia, é importante promover intervenções no estilo de vida do utente, como sejam:

- a) a adoção de uma dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e pobre em gorduras (totais e saturadas);
- b) a prática regular e continuada de exercício físico, idealmente 30 a 60 minutos, 4 a 7 dias por semana, mas deve ser ajustada às capacidades no utente;
- c) o controlo e a manutenção de peso normal, isto é, índice massa corporal  $\geq 18,5$  mas  $< 25$ ; e perímetro da cintura  $< 94$  cm (homem) e  $< 80$  cm (mulher);
- d) a restrição do consumo excessivo de álcool (máximo 2 bebidas/dia);
- e) a diminuição do consumo de sal (valor ingerido inferior a 5,8 g/dia);
- f) a cessação do consumo de tabaco.

Deve ainda aconselhar-se a monitorização regular dos parâmetros alterados e a consulta do médico de família caso o valor seja excessivamente elevado ou as intervenções no estilo de vida a longo prazo não demonstrem resultados positivos.

## **Referências Bibliográficas**

<sup>1</sup> Carrageta M. Tudo o que deve saber sobre o colesterol. Fundação Portuguesa de Cardiologia. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/wp-content/uploads/2013/08/Brochura-CRC-Colesterol-N%C2%BA-10-Final.pdf>

<sup>2</sup> DGS Norma nº 019/2011 de 28/09/2011 atualizada a 11/05/2017 - Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0192011-de-28092011-png.aspx>

## **Protocolo de Medição da Glicémia Capilar**

- **Introdução<sup>3</sup>**

A Diabetes Mellitus (DM) é uma das doenças mais prevalentes da atualidade. A sua principal característica é a presença de hiperglicemia, ou seja, níveis elevados de glicose no sangue.

Em relação à etiologia, a Diabetes Mellitus pode ser classificada em três tipos distintos:

**Diabetes Mellitus tipo 1** – resulta da destruição das células  $\beta$  pancreáticas, normalmente por um mecanismo autoimune. As células  $\beta$  dos ilhéus de Langerhans do pâncreas são responsáveis pela produção de insulina, hormona que reduz os níveis de glicose no sangue ao promover a sua entrada nas células. Desta forma, uma vez que não há produção endógena de insulina, é essencial haver uma administração exógena desta substância para assegurar a sobrevivência dos indivíduos. Geralmente, este tipo de DM é mais comum na infância e adolescência.

**Diabetes Mellitus tipo 2** – é a forma mais frequente de diabetes. É caracterizada pela ocorrência de resistência à insulina, em maior ou menor grau, e por deficiência de produção de insulina necessária para manter os valores da glicose dentro dos valores normais. Está frequentemente associada a obesidade, sobretudo abdominal, a hipertensão arterial e a dislipidemia. Inicialmente o tratamento consiste na intervenção ao nível do estilo de vida, adicionando-se o tratamento farmacológico se esta abordagem de forma isolada não for eficaz.

Na maioria dos casos este tipo de DM é clinicamente silenciosa e muitas vezes acaba por ser diagnosticada em exames de rotina ou no decurso de uma hospitalização por outra causa.

**Diabetes Gestacional** - corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez. A importância deste tipo de diabetes está relacionada com o risco aumentado para complicações maternas e fetais associadas a valores de glicemia anormais durante uma gravidez.

A esta patologia podem estar associadas diversas complicações, que constituem uma causa importante de mortalidade e morbidade, principalmente as complicações vasculares. Assim, é essencial um

controlo rigoroso da glicemia, da tensão arterial, do colesterol, dos triglicéridos. Não menos importante é uma vigilância ativa dos pontos mais suscetíveis de serem afetados pela doença, como por exemplo, a análise frequente dos pés, a avaliação da função renal, a fundoscopia para análise do fundo do olho e a análise da retina.

A medição da glicemia capilar é um método rápido, barato e simples de monitorizar a glicemia, quer em indivíduos que já fazem tratamento com insulina ou antidiabéticos orais, quer como forma de rastreio da doença. No entanto, é importante realçar que a medição da glicemia capilar não faz diagnóstico de Diabetes Mellitus, sendo necessário para isso realizar uma análise laboratorial para avaliação da glicemia no plasma em jejum de, no mínimo, oito horas.

- **Valores de Referência**<sup>1,3</sup>

De uma forma geral, os valores de glicemia devem encontrar-se entre 80 - 110 mg/dL antes das refeições e 100 – 140 mg/dL 2h após as refeições.

O diagnóstico de DM baseia-se na demonstração da existência da hiperglicemia, através de medições diretas da concentração da glicose plasmática ou de aumentos da hemoglobina glicada a longo prazo.

Em alguns casos, os sintomas da hiperglicemia também podem ser usados para o diagnóstico, em associação com a medição direta da glicemia.

A Norma nº 002/2011 de 14/01/2011 da Direção Geral de Saúde, refere que “O diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:<sup>3</sup>

- Glicemia de jejum (8-14h)  $\geq 126$  mg/dl;  
ou
- Sintomas clássicos (ex.: poliúria, polidipsia, polifagia, perda de peso) + glicemia ocasional  $\geq 200$  mg/dl;  
ou
- Glicemia  $\geq 200$  mg/dl às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose;  
ou
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c)  $\geq 6,5\%$ ” (a ser confirmada numa segunda análise, após uma a duas semanas.)

- **Método**

1. Colocar luvas.
2. Com um pedaço de algodão embebido em etanol a 70% desinfetar o local a punccionar e deixar secar completamente.
3. Ligar o aparelho e colocar a tira adequada ao mesmo.
4. Armar o porta-lancetas descartável.
5. Punccionar um dos dedos do utente, de preferência na mão não dominante e na região lateral, onde a pele é mais fina, de forma a garantir quantidade de amostra suficiente para a quantificação.
6. Colocar o recetáculo da amostra presente na tira em contacto com a gota de sangue obtida após punção. O glicosímetro irá iniciar a quantificação imediatamente.
7. Fornecer um pedaço de algodão ao utente e pedir que exerça alguma pressão para auxiliar a hemostase.
8. Aguardar a finalização da quantificação e a exibição do valor obtido no ecrã do aparelho.
9. Descartar o material nos contentores adequados.



**Figura 2** - Glicosímetro, respetivas tiras-teste e lanceta descartável.



**Figura 2** - Contentores para descarte do material após a medição.

A - Contentor para deposição de luvas e outro material contaminado não cortante e não perfurante;

B - Contentor para deposição de material contaminado cortante e/ou perfurante.

### • Aconselhamento<sup>2</sup>

Se, no caso de uma pessoa não diabética, numa medição da glicémia capilar se obtiverem valores acima do normal esta deve ser aconselhada a rever o seu estilo de vida e a tentar melhorá-lo de forma a adquirir hábitos mais saudáveis. Através de medidas como a redução de peso, aumento da ingestão de fibras, restrição energética moderada, restrição de gorduras e atividade física regular é possível prevenir ou retardar o aparecimento de diabetes tipo 2.

Em relação à pessoa diabética é importante um aconselhamento ainda mais cuidado, devido ao elevado risco de complicações futuras. Algumas das complicações associadas à diabetes são retinopatia, neuropatia, nefropatia, doença coronária e doença vascular periférica. A presença de neuropatias e doença vascular periférica pode levar à ulceração em zonas de grande suscetibilidade, nomeadamente os pés, sendo esta uma das grandes preocupações no doente diabético.

É importante perguntar à pessoa com diabetes se tem algum sintoma que sugira neuropatia ou doença vascular, como por exemplo alterações da sensibilidade ou dolorosas. Caso este tipo de sintomatologia, bem como alterações cutâneas ou úlceras, estejam presentes, é importante aconselhar a procura do médico de família.

Deve transmitir-se ao utente que a autovigilância e observação frequente dos pés são essenciais para detetar alterações precocemente e, assim, evitar o agravamento que pode resultar na necessidade de amputação. Existe uma série de cuidados que fazem toda a diferença na prevenção de complicações relacionadas com o pé diabético, entre os quais se destacam:

- Utilizar calçado confortável e meias sem costuras;
- Utilizar sapatos e palmilhas terapêuticas no caso de haver deformação dos pés e/ou dos dedos como resultado da neuropatia.
- Evitar a utilização de sacos de água quente ou a proximidade dos membros com qualquer tipo de aquecedor pelo risco de queimadura.
- Utilizar uma pedra-pomes durante a higiene diária, sempre com a pele húmida. No caso de existirem calosidades, aconselhar a sua remoção por um técnico especializado e não em casa sem vigilância, devido ao elevado risco de úlceras e infeção.
- Utilizar um creme hidratante após a higiene diária dos pés e depois de os secar muito bem, evitando passar creme em excesso e entre os dedos uma vez que isso aumenta o risco de infeção.

- Procurar o médico de família sempre que aparecer uma úlcera, mesmo que esta não seja dolorosa.
- Pôr em prática alterações do estilo de vida, como por exemplo a cessação tabágica, o controlo da tensão arterial e da colesterolemia, a prática regular de exercício físico e alterações nutricionais.

**Recomendações dietéticas gerais básicas:**

- Evitar o consumo de açúcar simples;
- Optar por alimentos integrais e evitar hidratos de carbono simples de absorção rápida;
- Preferir queijos magros, leite desnatado e produtos com redução de gorduras;
- Preferir carnes magras e reduzir carnes processadas;
- Comer mais peixe do que carne;
- Beber água ao invés de refrigerantes e bebidas adoçadas;
- Ter em atenção a quantidade das porções ingeridas, uma vez que comidas saudáveis ingeridas em excesso também levam ao ganho de peso;
- Moderar o consumo de bebidas alcoólicas;

**Referências Bibliográficas**

<sup>1</sup> Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal. Vigiar a glicemia – Material Educacional. Disponível em: <https://apdp.pt/material-educacional/vigiar-a-glicemia/>

<sup>2</sup> DGS Circular Normativa nº 05/PNPCD de 22/03/2010 – Pé Diabético. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/circular-normativa-n-05pnpcd-de-22032010-pdf.aspx>

<sup>3</sup> DGS Norma nº 002/2011 de 14/01/2011 - Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Disponível em: <https://www.dgs.pt/programa-nacional-para-a-diabetes/circulares-normas-e-orientacoes/norma-da-direccao-geral-da-saude-n-0022011-de-14012011-pdf.aspx>

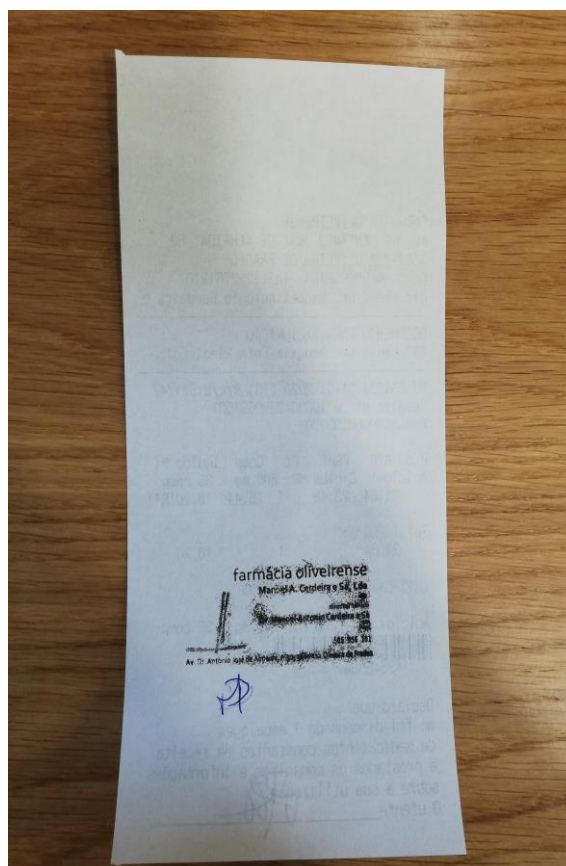
## Anexo 2.11 - Resultados Obtidos no Rastreamento de Avaliação da Glicemia e Pressão Arterial

Sexo	Idade	Medicação (patologia(s))	PA	Glicemia (jj)
M	75	Sim (HTA e Diabetes)	14,2/ 7,4	139
F	64	Sim (HTA)	15,4/ 8,1	143
F	64	Sim (HTA e Diabetes)	14,5/ 8,0	150
M	66	Sim (HTA, Diabetes e Hipercolesterolemia)	12,8/ 6,8	183
F	50	Não	12,9/ 8,9	97
M	85	Sim (HTA e Diabetes)	13,0/ 6,8	187
F	79	Sim (HTA e Hipercolesterolemia.)	13,5/ 6,7	115
F	75	Sim (HTA)	16,7/ 8,0	128
F	71	Não	16,2/ 8,8	120
M	63	Sim (HTA)	12,5/ 7,7	130
M	78	Sim (HTA e Diabetes)	15,2/ 8,4	167
M	47	Não	12,7/ 6,2	108
M	67	Sim (HTA e Diabetes)	15,0/ 7,7	111
M	55	Sim (Diabetes)	13,4/ 8,6	150
F	66	Sim (HTA, Diabetes e Hipercolesterolemia)	13,1/ 8,6	103
M	73	Sim (HTA)	12,1/ 6,3	94
F	72	Sim (HTA e Hipercolesterolemia)	11,2/ 7,9	127
M	78	Sim (HTA)	11,9/ 6,4	101
M	79	Sim (HTA)	13,1/ 7,7	104
M	52	Sim (HTA e Diabetes)	16,4/ 9,1	108
F	65	Sim (HTA e Diabetes)	12,1/ 6,2	102
M	70	Sim (Diabetes)	13,3/ 6,9	106
F	66	Não	14,5/ 7,9	118
F	66	Não	14,4/ 6,6	111

F - sexo feminino  
M - sexo masculino  
jj - jejum



Anexo 2.12 - Impresso em formato de talão associado ao aviamento de uma RED com regime de complementaridade



# **MONOGRAFIAS SOBRE AS PATOLOGIAS MAIS FREQUENTES NO ATENDIMENTO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

TRABALHO DESENVOLVIDO NO ÂMBITO DE ESTÁGIO CURRICULAR EM  
FARMÁCIA COMUNITÁRIA

**ORIENTADOR DE ESTÁGIO:** Dr. Manoel António Cerdeira e Sá  
**ESTAGIÁRIA:** Mafalda Lopes Ferraz

# 1. Gripe e Constipação<sup>2,5</sup>

## • Fisiopatologia

A gripe e a constipação são duas patologias do trato respiratório cujos sintomas são bastante semelhantes, pelo que é frequente haver alguma dificuldade por parte do utente em distingui-las.

No entanto, esta distinção é extremamente importante de forma a implementar o tratamento mais adequado e o farmacêutico desempenha um papel fundamental no esclarecimento do utente a este nível.

A seguir é apresentada uma tabela onde é possível perceber as principais diferenças entre as duas patologias.

Tabela 3 - Comparação dos principais aspetos que caracterizam a gripe e a constipação (adaptado de "FASTtrack Pharmacy – Managing Symptoms in the Pharmacy").

	<b>Constipação ou Rinite Infeciosa</b>	<b>Gripe</b>
<b>Causas</b>	Infeção viral do nariz, nasofaringe e trato respiratório superior. Pode ser provocada por mais de 100 vírus, no entanto <i>Rhinovirus</i> e <i>Coronavirus</i> são os agentes etiológicos mais frequentemente associados e este tipo de infeção.	Infeção aguda do trato respiratório causado por três tipos de <i>Myxovirus</i> (A, B e C).
<b>Transmissão</b>	As principais vias de entrada são a mucosa nasal e a conjuntiva. A transmissão ocorre através de gotículas libertadas ao espirrar e ao tossir, que podem ser inaladas diretamente ou transportadas nas mãos por contacto com superfícies onde estejam depositadas.	Esta infeção é altamente contagiosa, ocorrendo a sua transmissão por inalação de gotículas.
<b>Epidemiologia</b>	Extremamente comum: adultos têm em média 2 a 4 constipações por ano; crianças chegam a ter até 12 por ano.	Cerca de 15% da população pode contrair este tipo de infeção num ano.
<b>Incidência</b>	Mais comum no outono e inverno, mas pode ocorrer em qualquer altura do ano.	Ocorre geralmente nos meses de inverno.
<b>Sintomas</b>	Início gradual. Começa com desconforto ocular, nasal e na garganta. Os sintomas são ligeiros a moderados, podem causar grande desconforto, no entanto o doente pode continuar a desempenhar as atividades diárias. Pode haver espirros e rinorreia, geralmente sucedido de congestão nasal. Em adultos é rara a presença de febre; crianças podem ter febre ligeira. Pode ocorrer dor de garganta e tosse devido à irritação da faringe e corrimento posterior. Normalmente, o doente recupera dentro de 4 a 10 dias. Em alguns casos podem ocorrer infeções bacterianas secundárias (ex.: laringite, sinusite e otite), que implicam um maior período de tempo até à recuperação completa.	Início rápido. Os sintomas iniciais incluem arrepios, dor de cabeça, mialgia, vertigens e dor de costas. Existe sempre febre. Seguem-se sintomas relacionados com a infeção do trato respiratório superior, tais como: tosse seca, congestão nasal e dor de garganta. Na gripe, estes sintomas são menos frequentes e menos pronunciados do que na constipação. Pode ocorrer anorexia, depressão, náuseas e vômitos. Os sintomas severos duram cerca de 4 a 5 dias. Na ausência de complicações a recuperação ocorre dentro de 7 a 10 dias, no entanto sintomas como fadiga e depressão podem persistir por várias semanas. Infeções bacterianas secundárias podem originar condições respiratórias mais graves, como por exemplo pneumonia.

Com base na descrição efetuada pelo utente, cabe ao farmacêutico avaliar a situação e decidir qual a estratégia mais adequada. Caso considere que existe a possibilidade de estar perante uma situação menos convencional e que requer uma avaliação mais detalhada, o farmacêutico deve encaminhar o utente para uma consulta com o médico.

Alguns exemplos de casos que devem ser referenciados ao médico são:

- Tosse noturna na criança, que na ausência de outros sintomas de constipação pode indicar asma.
- Criança com dispneia, que também pode indicar asma.
- Dispneia em idosos, uma vez que pode indicar insuficiência cardíaca.
- Asmáticos, já que infeções do trato respiratório superior podem precipitar uma crise.
- Bronquite, pois a infeção viral pode complicar-se com infeção bacteriana.
- Tosse persistente por mais de duas semanas, ou que piora.
- Dor severa ao tossir ou inspirar, que pode indicar pleurisia ou embolia pulmonar.
- Suspeita de reação adversa (por exemplo, está bem descrito o desenvolvimento de tosse seca associado à toma de Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs)).
- Muco com cor (amarelado, esverdeado ou acastanhado), pois pode indicar infeção bacteriana.
- Presença de sangue no muco, que tanto pode ser simplesmente devido à rutura de capilares por ação mecânica, como pode estar associado a tuberculose ou a um carcinoma.
- Febre elevada persistente por mais de 48 horas.
- Dor de garganta associada a disfagia e/ou erupção cutânea, e/ou rigidez da nuca, que podem indicar febre glandular ou meningite.

## • Tratamento

O tratamento sintomático é semelhante para ambas as patologias. Uma vez que são infeções virais, antibacterianos não são eficazes nem adequados ao seu tratamento.

### ➤ **Febre e Mau-estar**

Os fármacos mais utilizados são paracetamol, ácido acetilsalicílico (vulgarmente conhecido por aspirina) e ibuprofeno, que ajudam a controlar a febre caso esteja presente, aliviam a dor de cabeça e dores musculares muitas vezes presentes na gripe e o desconforto geral característico da constipação.

A eficácia entre os três é semelhante, no entanto existem situações em que pode ser preferível optar por um deles em vez dos outros. Por exemplo, o uso de ácido acetilsalicílico é limitado pelo seu perfil de efeitos adversos e não deve ser usado em crianças com menos de 16 anos por estar associado ao Síndrome de Reye, encefalopatia rara mas possivelmente fatal em crianças. O paracetamol pode ser dado a partir dos 2 meses e o ibuprofeno a partir dos 3 meses de idade.

### Anti-inflamatórios Não Esteroides

#### **Mecanismo de Ação:**

**Ibuprofeno** – inibe de forma competitiva e reversível a ação das ciclooxigenases (COX) 1 e 2, bloqueando o acesso do substrato ao sítio ativo das mesmas. A COX-1 é ativada por estímulos fisiológicos e é responsável pela regulação de funções biológicas como a homeostase vascular, função renal, proliferação da mucosa intestinal e função plaquetar. A COX-2 é ativada por estímulos pró-inflamatórios e está relacionada com a dor, febre, proliferação leucocitária e inflamação. A ação analgésica e anti-inflamatória dos AINEs, como o ibuprofeno, deve-se à inibição da produção pela COX-2 de eicosanoides envolvidos nos fenómenos de dor e inflamação.

**Ácido Acetilsalicílico** – modifica e destrói as enzimas cicloxigenases 1 e 2, inibindo de forma irreversível a produção de eicosanoides pró-inflamatórios. Também é considerado um AINE, no entanto a sua estrutura química é diferente da do ibuprofeno, pertencendo ao grupo dos salicilatos.

Uma vez que estes fármacos não são seletivos estão associados a uma maior incidência de efeitos adversos, sobretudo a nível gastrointestinal e plaquetar, do que fármacos que inibem seletivamente a COX-2, como é o caso do celecoxib.

#### **Efeitos Adversos:**

- Irritação gástrica, exacerbação de úlcera péptica, lesões na mucosa de profundidade variável e hemorragias gastrointestinais, devido à inibição da produção de prostaglandinas que suprimem a produção de ácido gástrico e ajudam a manter a barreira mucosa gástrica que lhe confere proteção.
- Toxicidade no SNC → dor de cabeça, confusão, tonturas, alterações de humor e depressão.
- Toxicidade hepática → elevação assintomática das enzimas hepáticas, hepatite aguda idiossincrática
- Toxicidade renal → em indivíduos de alto risco: insuficiência cardíaca congestiva, depleção de volume, doença crónica renal, doença hepática e tratamento com diuréticos. Os efeitos incluem edema, elevação da pressão arterial, aumento da creatinina e hipercalémia.
- Efeitos hematológicos → aumento do risco de hemorragia por inibição da agregação plaquetar.
- Efeitos cutâneos e de Hipersensibilidade → urticária, broncospasmo, anafilaxia e eritema multiforme.

#### **Interações:**

Deslocamento, por parte dos AINEs, de outros fármacos dos locais de ligação das proteínas plasmáticas, aumentando os seus níveis na corrente sanguínea. Alguns desses fármacos são:

- Anticoagulantes (ex.: varfarina), aumentando o risco de hemorragia;
- Fenitoína, aumentando a toxicidade a nível do sistema nervoso central;
- Hipoglicemiantes orais, aumentando o risco de hipoglicémia.
- Metotrexato, aumentando o risco de toxicidade.

Os AINEs podem diminuir os efeitos anti-hipertensivos de fármacos anti-hipertensores (ex.: diuréticos, bloqueadores  $\beta$ , IECAs) e provocar descompensação renal ou insuficiência renal em pacientes que recebem esses medicamentos.

Os AINEs diminuem a eliminação de metotrexato, digoxina, aminoglicosídeos e lítio.

O probenecid reduz a eliminação renal dos AINEs.

Antiácidos reduzem a absorção de alguns AINEs.

A aspirina pode diminuir os níveis de outros AINEs, no entanto os efeitos adversos são aditivos.

#### Paracetamol

#### **Mecanismo de Ação:**

Inibe a ação dos pirogénios endógenos nos centros termorregulatórios hipotalâmicos (ação antipirética); exerce um efeito depressor nos recetores periféricos que regulam a dor (ação analgésica).

O facto de este fármaco ser um antipirético e analgésico eficaz mas não ser eficaz como agente anti-inflamatório pode estar relacionado com a maior inibição da biossíntese de

prostaglandinas por inibição da isoforma COX-3 no sistema nervoso central do que nos tecidos periféricos.

Coloca-se também a hipótese de a ação analgésica do paracetamol estar relacionada com o aumento dos níveis de endocanabinoides nos tecidos traumatizados pela inibição de enzimas metabolizadoras de endocanabinoides.

#### **Efeitos Adversos:**

Com doses terapêuticas os efeitos adversos são poucos e pouco frequentes, podendo ocorrer algumas reações alérgicas cutâneas.

Doses tóxicas provocam hepatotoxicidade potencialmente fatal. Os sintomas iniciais de envenenamento agudo por paracetamol são náuseas e vômitos, sendo a hepatotoxicidade uma manifestação tardia que ocorre cerca de 24 a 48 horas depois.

#### **Interações:**

Doses de 4 g por dia de paracetamol podem potencializar a resposta a anticoagulantes orais, aumentando o tempo de protrombina. Foram sugeridas interações com varfarina, dicumarol anisindiona e difenadiona.

A absorção de paracetamol é aumentada por polissorbato e sorbitol e diminuída por anticolinérgicos e analgésicos narcóticos.

#### **Contraindicações:**

- Doença hepática grave.

#### ➤ **Tosse**

É importante que o farmacêutico seja capaz de distinguir uma tosse associada a constipação de uma tosse com uma causa potencialmente mais séria, fazendo a referência adequada.

#### Antitússicos

São úteis em tosse seca e irritativa, já que esta não tem nenhum propósito benéfico, podendo ser suprimida. São utilizadas duas classes de compostos: opióides e anti-histamínicos.

Opióides → codeína e dextrometorfano

#### **Mecanismo de Ação:**

Os opióides atuam no centro da tosse a nível cerebral suprimindo o seu reflexo.

#### **Efeitos Adversos:**

A codeína parece ser mais eficaz que o dextrometorfano, no entanto tem um perfil de efeitos adversos desfavorável uma vez que é convertida em morfina no organismo, podendo provocar sedação, obstipação e dependência.

#### **Interações:**

Em doses terapêuticas antitússicas os opióides não apresentam interações significativas com outros fármacos.

#### **Contraindicações:**

#### **Codeína**

- Doença pulmonar obstrutiva crónica, depressão respiratória e ataques de asma agudos;  
- Diarreia associada a colite pseudomembranosa, causada por cefalosporinas, lincomicina, penicilinas ou por intoxicação até que tenha sido eliminado todo o material tóxico do trato gastrointestinal.

- Antecedentes de abuso de drogas e hipersensibilidade a outros derivados opiáceos, devido à possibilidade de recorrências graves.
- Metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6.

**Dextrometorfano:**

- Insuficiência respiratória;
- Episódio agudo de asma;
- Tosse produtiva;
- Terapia concomitante com inibidores da MAO, antidepressivos ISRS, haloperidol ou quinidina.

Anti-histamínicos → bromofeniramina, difenidramina, prometazina e triprolidina

**Mecanismo de Ação:**

Todos eles são anti-histamínicos com ação sedativa, exercendo uma ação inibitória central e periférica nas vias neuronais envolvidas no reflexo da tosse.

**Efeitos Adversos:**

- Sedação (pode ser útil se a toma ocorrer antes de dormir, uma vez que vai ajudar o doente a dormir melhor);
- Efeitos anticolinérgicos (boca seca, retenção urinária, obstipação e visão turva).

**Interações:**

Os anti-histamínicos tendem a aumentar o efeito dos antidepressivos e hipnóticos, bem como os efeitos antimuscarínicos do trihexifenidil, orfenadrina, antidepressivos tricíclicos e fenotiazinas.

**Contraindicações:**

- Glaucoma;
- Problemas de próstata;

Expetorantes

São utilizados em casos de tosse produtiva, auxiliando a expulsão do muco. Esta tosse não deve ser suprimida uma vez que o seu propósito é a drenagem do muco e secreções das vias aéreas.

**Mecanismo de Ação:**

Os expetorantes estimulam as glândulas brônquicas e os cílios favorecendo o reflexo da tosse e promovendo, assim, a expulsão mecânica das secreções. A guaifenesina é um dos fármacos disponíveis em Portugal com este tipo de ação.

**Efeitos Adversos:**

- Mal-estar gastrointestinal (epigastralgias, perda de apetite ou náusea);
- Vertigens;
- Sonolência ligeira.

**Interações:**

Até agora não foram descritas interações da guaifenesina com outros medicamentos.

**Contraindicações:**

- Crianças com menos de 2 anos.

## Mucolíticos

### **Mecanismo de Ação:**

São utilizados em caso de tosse produtiva e atuam quebrando as ligações dissulfureto características do muco, fluidificando-o e facilitando a sua expulsão.

Alguns exemplos de mucolíticos são acetilcisteína, bromexina e ambroxol.

### **Efeitos Adversos:**

A bromexina e o ambroxol estão associados à ocorrência de algumas reações alérgicas e reações adversas cutâneas graves, embora o risco seja baixo.

## Descongestionantes

São usados simpaticomiméticos (ex.: efedrina e pseudoefedrina) como descongestionantes e broncodilatadores em medicamentos para a tosse. São úteis sobretudo em tosse asmática.

### **Mecanismo de Ação:**

Atuam mimetizando a ação da noradrenalina estimulando os recetores  $\alpha$  e  $\beta$ -adrenérgicos. A estimulação dos recetores  $\alpha$  provoca a contração do músculo liso e dos vasos sanguíneos, enquanto que a estimulação dos recetores  $\beta$  desencadeia broncodilatação. Desta forma, os descongestionantes são úteis nos tipos de tosse em que os tecidos do trato respiratório superior estão congestionados, já que reduzem o inchaço da mucosa e abrem as vias aéreas.

### **Efeitos Adversos:**

- Insónia;

### **Interações:**

- Inibidores da MAO;

- Bloqueadores  $\beta$ .

### **Contraindicações:**

- Doenças cardiovasculares;

- Glaucoma;

- Diabetes;

- Problemas relacionados com a tiroide.

## Demulcentes

### **Mecanismo de Ação:**

Os demulcentes revestem a mucosa da faringe e promovem alívio a curto-prazo da irritação que desencadeia o reflexo de tosse, sendo úteis em todos os tipos de tosse. Alguns dos compostos utilizados são glicerol, glucose líquida e mel.

As pastilhas conferem um efeito calmante mais prolongado do que os líquidos, uma vez que promovem a produção de saliva que tem, ela própria, efeito demulcente.

Os demulcentes podem ser tomados de forma segura pela maior parte das pessoas, com especial precaução em pessoas diabéticas e em crianças, devido ao elevado conteúdo em açúcar da maioria das formulações. No entanto, atualmente já estão disponíveis formulações isentas de açúcar.

### **Efeitos Adversos:**

- Reações de hipersensibilidade (ocasionalmente).



**Interações:**

Não há conhecimento de interações medicamentosas para este tipo de substâncias.

**Contraindicações:**

- Doentes com problemas de malabsorção de glucose-galactose;
- Doentes com problemas hereditários de intolerância à frutose;
- Doentes com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Para além de medicamentos com substâncias ativas isoladas, existem no mercado combinações racionais dos fármacos anteriormente falados, como por exemplo a associação de um antitussígeno com um descongestionante/broncodilatador, adequada para uma tosse seca com sibilância ou congestão, ou ainda um expetorante com um descongestionante para uma tosse produtiva com congestão.

➤ **Congestão Nasal e Rinorreia**

Anti-histamínicos Sedativos → ex.: hidroxizina, clemastina, dimetindeno

**Mecanismo de Ação:**

São usados para tratar a rinorreia devido à sua ação antimuscarínica, secando as secreções nasais.

Geralmente são formulados em associação com simpaticomiméticos para contrariar a congestão e a secura que tendem a causar.

**Efeitos Adversos:**

- Secura;
- Efeitos anticolinérgicos.

**Interações:**

- Substâncias depressoras do SNC (hipnóticos, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antidepressivos, ansiolíticos, analgésicos opióides, álcool);

**Contra-indicações:**

- Porfiria

Descongestionantes Sistémicos → ex.: pseudoefedrina, fenilefrina e efedrina (aminas simpaticomiméticas)

**Mecanismo de Ação:**

Este grupo de fármacos atua através da estimulação (direta ou indireta) dos recetores  $\alpha_1$ -adrenérgicos localizados nos vasos sanguíneos da mucosa nasal, que resulta em vasoconstrição, diminuição do volume de sangue e do volume da mucosa nasal (vasoconstrição nasal). Desta forma, melhoram a circulação do ar e a drenagem de muco.

São estimulantes do sistema nervoso central, pelo que não devem ser tomadas perto da hora de deitar.

**Efeitos Adversos:**

- Hipertensão
- Palpitações
- Inquietação, agitação
- Tremor
- Insónia
- Secura das membranas mucosas

- Retenção urinária

**Interações:**

- Inibidores da MAO;
- Bloqueadores  $\beta$ .

**Contraindicações:**

- Doenças cardiovasculares;
- Diabetes;
- Problemas de tiróide.

Descongestionantes Locais → oximetazolina, xilometazolina, efedrina e fenilefrina (aminas simpaticomiméticas)

**Mecanismo de Ação:**

Exercem um efeito vasoconstritor rápido e potente confinado ao local de aplicação, quando aplicadas diretamente no nariz sob a forma de gotas ou sprays. O mecanismo de ação é o mesmo que foi descrito no ponto anterior, no entanto os efeitos são confinados à zona de aplicação.

**Precauções:**

- Se usados por períodos prolongados podem causar efeito “*rebound*”, em que a congestão nasal volta a aparecer e com maior gravidade do que anteriormente. Por esse motivo, não devem ser usados por mais de 5 a 7 dias.
- Podem ser usados em doentes nos quais os descongestionantes sistêmicos estão contraindicados, mas devem ser evitados em doentes a tomar inibidores da MAO.

**Efeitos Adversos:**

- Alguns dos efeitos descritos para os descongestionantes sistêmicos, mas menos intensos;
- Rinite medicamentosa ou efeito “*rebound*”.

Inaladores

São preparações que contêm substâncias voláteis para inalação, quer diretamente quer sob a forma de vapor de água, produzindo uma sensação de limpeza das vias nasais. São úteis no alívio dos sintomas de constipação.

**➤ Dor de garganta**

A dor de garganta é um sintoma frequentemente associado à constipação, no entanto também pode ser sintoma de condições mais sérias, como febre glandular (mononucleose infecciosa), amigdalite ou candidíase oral. Pode ainda surgir como um sintoma de agranulocitose induzida por fármacos como captopril, carbimazole, citotóxicos, neurolépticos, penicilamina, sulfassalazina ou antibióticos sulfurados.

Opções de tratamento para a dor de garganta incluem demulcentes, antibacterianos e anestésicos locais. Muitos produtos contêm combinações deste tipo de substâncias. No caso de garganta inflamada, são aconselháveis pastilhas com flurbiprofeno, que pertence ao grupo dos AINEs.

Demulcentes

Geralmente estes produtos consistem em pastilhas para chupar que, sem terem na sua composição qualquer substância ativa, contribuem para a lubrificação, hidratação e alívio da dor de garganta, podendo ser usadas as vezes que o doente achar necessário sem risco de sobredosagem.

Alguns produtos contêm excipientes com constituintes voláteis, como por exemplo óleo de eucalipto ou mentol, que produzem sensação de desobstrução nasal e das vias respiratórias.

A grande desvantagem deste tipo de produtos é a sua elevada quantidade de açúcar.

### Antibacterianos

Como já foi referido, antibacterianos locais não são eficazes contra os vírus responsáveis pela gripe e pela constipação. No caso de haver infeção bacteriana secundária, como por exemplo amigdalite, é recomendável que o tratamento seja feito com antibióticos sistémicos.

### Anestésicos Locais

São úteis caso haja dor ou desconforto na deglutição. Os mais comuns são a benzocaína (presente em pastilhas para chupar e em sprays) e a lidocaína (apenas em sprays).

#### **Mecanismo de Ação:**

Os anestésicos locais atuam através do bloqueio dos canais de sódio das membranas dos terminais neuronais. Uma vez que o potencial de ação é dependente do influxo de sódio, a diminuição da permeabilidade das membranas excitáveis a este ião impede a formação do potencial de ação e, conseqüentemente, a propagação do sinal nervoso responsável pela sensação de dor.

O seu uso deve ser limitado a um máximo de 5 dias devido ao risco de sensibilização.

#### **Efeitos Adversos:**

- Ansiedade com tremores;
- Euforia, agitação;
- Confusão;
- Hipotensão arterial.

## **2. Hipertensão<sup>2</sup>**

### • Fisiopatologia

A hipertensão arterial (HTA) é definida como a elevação persistente em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg, em avaliação de consultório.

Na tabela seguinte encontram-se as várias categorias em que uma pessoa se pode inserir, consoante os valores de pressão arterial que apresenta regularmente.

<b>Categoria</b>	<b>PA Sistólica</b>		<b>PA Diastólica</b>
<b>Ótima</b>	< 120	e	< 80
<b>Normal</b>	120 – 129	e/ou	80 - 84
<b>Normal alta</b>	130 – 139	e/ou	85 - 89
<b>Hipertensão grau 1</b>	140 – 159	e/ou	90 - 99
<b>Hipertensão grau 2</b>	160 – 179	e/ou	100 - 109
<b>Hipertensão grau 3</b>	≥ 180	e/ou	≥ 110
<b>Hipertensão Sistólica Isolada</b>	≥ 140	e	< 90

A HTA é a doença cardiovascular mais comum em todo o mundo, atingindo aproximadamente mil milhões de pessoas. A sua incidência tem aumentado devido ao envelhecimento da população e ao excesso de peso/obesidade que se verifica nos jovens e adultos.

Esta patologia é responsável por um elevado número de complicações cardiovasculares, constituindo uma das principais causas de morte e de incapacidade em Portugal.

Por se tratar de uma doença crónica insidiosa e, na maior parte do tempo, assintomática, existe uma elevada tendência para a sua desvalorização por parte dos doentes.

Constitui um importante fator de risco para:

- Doença vascular cerebral (ex.: Acidente Vascular Cerebral, Acidente Isquémico Transitório);
- Doença coronária;
- Insuficiência cardíaca;
- Insuficiência renal;
- Doença vascular periférica;
- Alterações cognitivas;
- Fibrilação auricular;
- Disfunção erétil.

O tratamento da HTA está associado a uma redução do risco de AVC, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca.

Na maioria das pessoas que sofre de HTA é comum a coexistência de fatores favorecedores hereditários, de estilo de vida e hábitos alimentares.

Alguns dos fatores que podem contribuir para a elevação da PA em indivíduos geneticamente suscetíveis são:

- Excesso de peso
- Resistência à insulina
- Dislipidémia
- Consumo excessivo de álcool
- Consumo de sal
- Baixa ingestão de potássio
- Tabagismo
- Sedentarismo
- Stress
- Idade

### • **Tratamento**

O principal objetivo da terapêutica anti-hipertensora é, a curto prazo, a redução e controlo da pressão arterial para valores inferiores a 140/90 mmHg, desde que estes sejam tolerados e não estejam contraindicados.

É importante verificar a exequibilidade de se alcançarem os valores desejáveis, devendo, para isso, o esquema terapêutico ser adaptado a cada caso individual. A redução da PAS para valores < 140 mmHg pode ser difícil de obter em alguns casos, especialmente em pessoas idosas.

O controlo da PA irá contribuir para a prevenção da ocorrência de eventos cardiovasculares e renais e do seu agravamento ou recorrência.

Um dos principais obstáculos ao controlo eficaz da HTA está relacionado com a falta de adesão do doente ao tratamento com fármacos anti-hipertensores.

Um dos principais fatores que influencia a adesão à terapêutica anti-hipertensora e que pode levar ao abandono da mesma é a elevada incidência de efeitos adversos associados a alguns destes medicamentos (ex.: tosse, cefaleias, edemas maleolares).

De forma a favorecer a adesão dos doentes à terapêutica é importante a simplificação do regime posológico, dando preferência a preparações farmacêuticas capazes de assegurar um efeito anti-hipertensor durante 24 horas com uma toma única diária.

A escolha inicial da terapêutica farmacológica anti-hipertensora deve ter em conta:

- A recomendação, implementação e vigilância correta das medidas não farmacológicas
- A idade
- Lesões coexistentes nos órgãos alvo
- Fatores de risco cardiovascular concomitantes
- Doenças e condições clínicas associadas
- Indicações, contraindicações relativas e absolutas e os efeitos adversos dos fármacos
- Condicionamentos da adesão à terapêutica
- Fatores económicos associados

São considerados anti-hipertensores de 1ª linha:

- Diuréticos
- Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs)
- Antagonistas dos Recetores da Angiotensina (ARAs)
- Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCCs)
- Bloqueadores  $\beta$  (BBs)

A escolha do fármaco anti-hipertensor está dependente da situação concreta do doente. A tabela seguinte indica as opções terapêuticas preferenciais em função de situações clínicas concretas:

	Situação clínica	Fármacos
Lesão subclínica dos órgãos-alvo	HVE	IECA, BCC, ARA
	Aterosclerose assintomática	BCC, IECA
	Microalbuminúria	IECA, ARA
	Disfunção renal	IECA, ARA
Doença clínica	AVC	Qualquer anti-hipertensor
	Enfarte do miocárdio	BB, IECA, ARA
	Angina de peito	BB, BCC
	Insuficiência cardíaca	Diurético, BB, IECA, ARA, Espironolactona.
	Fibrilação auricular	ARA, IECA, BB, BCC (n/diidropiridínico)
	Insuficiência renal / proteinúria	IECA, ARA, diurético de ansa
	Doença arterial periférica	BCC
Outra situação clínica	HSi, idoso	Diurético, BCC
	Síndrome metabólico	IECA, ARA, BCC
	Diabetes Mellitus	IECA, ARA

ARA: Antagonista do Recetor da Angiotensina

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BB: Bloqueador  $\beta$

BCC: Bloqueador dos Canais de Cálcio

HSi: Hipertensão Sistólica Isolada

HVE: Hipertrofia Ventricular Esquerda

IECA: Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

Nas grávidas os BCCs e os BBs são os anti-hipertensores mais aconselháveis.

A associação de um segundo fármaco anti-hipertensor de diferente classe terapêutica, deverá ter lugar quando não se consegue obter o desejável controlo da PA com as doses adequadas de um único fármaco ou como primeira linha nos doentes hipertensos de risco acrescido alto ou muito alto.

Anti-hipertensores de diferentes classes poderão ser associados se:

- 1) Tiverem mecanismos de ação diferentes e complementares;
- 2) Existir evidência de que o efeito anti-hipertensor da associação é significativamente maior do que o de cada componente isoladamente;
- 3) A associação tiver um perfil de tolerância favorável, tornando possível a redução da PA com menor incidência de RAMs.

São consideradas de utilização prioritária as seguintes combinações duplas: diurético e IECA, diurético e ARA, diurético e BCC, IECA e BCC, ARA e BCC.

**Fármacos Anti-hipertensores:**

<b>Classe</b>	<b>Subclasse</b>	<b>Exemplos</b>
<b>Diuréticos</b>	Tiazidas e Análogos	Clorotalidona Hidroclorotiazida Indapamida Metolazona Xipamida
	Da Ansa	Furosemida Torasemida
	Poupadores de Potássio	Amilorida Eplerenona Espironolactona Triamtereno
<b>Modificadores do Eixo Renina-Angiotensina</b>	Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs)	Captopril Enalapril Fosinopril Lisinopril Perindopril Ramipril
	Antagonistas dos Recetores da Angiotensina (ARAs)	Candesartan Irbesartan Losartan Olmesartan Valsartan
<b>Bloqueadores da Entrada de Cálcio</b>	Di-hidropiridínicos	Amlodipina Felodipina Lercanidipina Nifedipina Nimodipina
	Não Di-hidropiridínicos	Diltiazem Verapamilo
<b>Bloqueadores <math>\beta</math></b>	Seletivos Cardíacos	Atenolol Bisoprolol Metoprolol Nebivolol
	Não Seletivos Cardíacos	Propranolol Tertatolol Timolol
	Bloqueadores $\alpha$ e $\beta$	Carvedilol Labetalol
<b>Agonistas <math>\alpha_2</math> centrais</b>		Clonidina Metildopa Moxonidina Rilmenidina
<b>Agentes Alternativos</b>	Bloqueadores $\alpha_2$	Doxazosina Prazosina Terazosina
	Inibidor Direto da Renina	Aliscireno
	Vasodilatadores Diretos	Hidralazina Minoxidil

## Diuréticos

### **Mecanismo de Ação:**

O mecanismo geral dos diuréticos baseia-se na redução do volume plasmático e sistólico que ocorre como consequência da diurese e que leva a uma diminuição da pressão arterial e do *output* cardíaco.

### **Efeitos Adversos:**

*Diuréticos Tiazídicos e Diuréticos da Ansa:*

- Hipocalémia, hipomagnesémia, hiperuricemia, hiperglicemia, dislipidémia, disfunção sexual.

*Diuréticos Poupadores de Potássio:*

- Hipercalemia

### **Interações:**

- Podem aumentar as concentrações plasmáticas de lítio em pessoas a fazer tratamento com o mesmo, predispondo os doentes a toxicidade.

### **Contraindicações:**

*Diuréticos Tiazídicos:*

- Gota;
- Síndrome metabólica;
- Intolerância à glicose;
- Gravidez.

*Diuréticos Poupadores de Potássio:*

- Hipercalemia

## Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (IECAs):

### **Mecanismo de Ação:**

Este grupo de fármacos exerce o seu efeito através da inibição da enzima responsável pela conversão da angiotensina I em angiotensina II. A angiotensina II é um potente vasoconstritor que estimula a secreção de aldosterona, levando a um aumento da reabsorção de sódio e água e da perda de potássio. A inibição da sua síntese desencadeia diminuição dos níveis de aldosterona e vasodilatação. Os IECAs bloqueiam ainda a degradação de bradicinina (mecanismo responsável pelo efeito indesejável de tosse seca frequentemente associado a esta classe de fármacos) e estimulam a síntese de outras substâncias vasodilatadoras (ex.: prostaglandina E2 e prostaciclina).

### **Efeitos Adversos:**

- Tosse seca;
- Hipercalemia;
- Insuficiência renal;
- Hipotensão ortostática.

### **Interações:**

- Fármacos que aumentem os níveis de potássio;
- Podem aumentar as concentrações séricas de lítio em pessoas a fazer terapêutica com o mesmo.

### **Contraindicações:**

- Gravidez;
- Doentes com estenose bilateral da artéria renal;
- Doentes com história de angioedema;
- Hipercalemia.

### Antagonistas do Recetor da Angiotensina (ARAs):

#### **Mecanismo de Ação:**

Estes fármacos bloqueiam diretamente o recetor da Angiotensina I, que medeia os efeitos da Angiotensina II: vasoconstrição, libertação de aldosterona, ativação simpática, libertação da hormona antidiurética (ADH) e constrição das arteríolas eferentes do glomérulo. Não ocorre o bloqueio dos recetores da Angiotensina II, pelo que os efeitos benéficos associados à sua estimulação (vasodilatação, reparação tecidual e inibição do crescimento celular) permanecem intactos.

#### **Efeitos Adversos:**

Os ARAs parecem ser os fármacos anti-hipertensores com menor incidência de efeitos adversos, podendo, ainda assim, causar:

- Insuficiência renal;
- Hipercalémia;
- Hipotensão ortostática.

#### **Interações:**

- Fármacos que aumentem os níveis de potássio;

#### **Contraindicações:**

- Gravidez;
- Doentes com estenose bilateral da artéria renal;
- Hipercalémia.

### Bloqueadores dos Canais de Cálcio (BCCs):

#### **Mecanismo de Ação:**

Interferem com o movimento do  $Ca^{2+}$  através das membranas celulares. Como a contração do músculo liso depende do movimento de  $Ca^{2+}$  do meio extracelular para o meio intracelular, a inibição destes canais previne essa contração, permitindo a ocorrência de vasodilatação.

Os bloqueadores dos canais de  $Ca^{2+}$  também dilatam as grandes artérias coronárias para aumentar o fluxo sanguíneo no coração.

#### **Efeitos Adversos:**

##### *BCCs Di-hidropiridínicos:*

- Tonturas;
- Rubor facial;
- Cefaleia;
- Edema periférico;
- Alterações de humor;

##### *BCCs Não Di-hidropiridínicos:*

- Bradicardia;
- Hipotensão;
- Bloqueio auriculoventricular;
- Anorexia;
- Náuseas;
- Edema periférico;
- Obstipação (mais comum com verapamilo).



**Interações:**

- Fármacos metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 (por inibição deste complexo enzimático, podem originar toxicidade por aumento da concentração plasmática dos outros fármacos em questão).
- Toranja.

**Contraindicações:***BCCs Di-hidropiridínicos:*

- Insuficiência cardíaca;
- Taquiarritmias.

*BCCs Não Di-hidropiridínicos:*

- Insuficiência cardíaca;
- Bloqueio aurículo-ventricular (2º e 3º grau).

Bloqueadores  $\beta$ :**Mecanismo de Ação:**

O bloqueio dos recetores  $\beta_1$  existentes no aparelho justaglomerular a nível renal reduz a formação de renina e, conseqüentemente, de Angiotensina II, impedindo os seus efeitos vasoconstritores. Estes fármacos têm efeitos cronotrópico e inotrópico negativos que reduzem o output cardíaco, que contribui para o seu efeito anti-hipertensor.

**Efeitos Adversos:**

- Broncospasmo (BB não seletivos cardíacos);
- Bradicardia;
- Anormalidades na condução auriculoventricular;
- Insuficiência cardíaca aguda.

**Interações:**

- Digoxina;
- Anestésicos;
- Antiarrítmicos de classe I (quinidina, hidroquinidina, cibenzolina, flecainida, disopiramida, lidocaína, mexiletina, propafenona);
- Antagonistas dos canais de cálcio não dihidropiridínicos (verapamil, diltiazem);
- Anti-hipertensores de ação central (clonidina, guanfacina, moxonidina, metildopa, rilmenidina);
- Antipsicóticos;
- Antidepressivos (tricíclicos, barbitúricos e fenotiazinas).

**Contraindicações:**

- Bloqueio auriculoventricular de 2º ou 3º graus;
- Insuficiência cardíaca descompensada
- Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC);
- Asma brônquica;
- Bradicardia sinusal;
- Doença do nó sinusal;
- Acidose metabólica;
- Depressão grave.

### Agonistas $\alpha_2$ Centrais:

#### **Mecanismo de Ação:**

Atuam através da estimulação de recetores  $\alpha_2$  no cérebro, que resulta numa redução do fluxo simpático a partir do centro vasomotor cerebral e num aumento do tónus vagal. Como consequência, ocorre uma diminuição da frequência cardíaca, do *output* cardíaco, da atividade da renina plasmática e dos reflexos barorreceptores.

### Fármacos Alternativos:

O papel destes fármacos é desencadear uma diminuição adicional da pressão arterial em doentes que já estão a ser tratados com terapias de combinação com anti-hipertensores de primeira linha.

#### - Bloqueadores $\alpha_1$

#### **Mecanismo de Ação:**

Atuam na vasculatura periférica e inibem a captação de catecolaminas nas células do músculo liso, originando vasodilatação e diminuição da pressão sanguínea.

#### - Aliscireno

É um anti-hipertensor ativo por via oral, introduzido recentemente no mercado farmacêutico e que está autorizado para o tratamento da hipertensão essencial.

#### **Mecanismo de Ação:**

Atua inibindo diretamente a renina, enzima limitante da taxa de produção da angiotensina II. Sendo a Angiotensina II um péptido vasoativo potente responsável pelo aumento da volémia e da pressão arterial, a inibição da sua produção resulta num efeito anti-hipertensor.

#### - Reserpina

#### **Mecanismo de Ação:**

Atua pela depleção de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas e pelo bloqueio do seu transporte para os grânulos onde é armazenada. A redução da libertação da noradrenalina na sinapse por estimulação nervosa leva à redução do tónus simpático e da pressão sanguínea.

### Vasodilatadores Arteriais Diretos:

A hidralazina e o minoxidil atuam diretamente sobre a musculatura da parede vascular, promovendo relaxamento muscular e, conseqüentemente, vasodilatação e redução da resistência vascular periférica.

## **3. Hipercolesterolemia<sup>2,7</sup>**

### • **Fisiopatologia**

O colesterol é uma substância natural importante para o bom funcionamento do organismo, fazendo parte da constituição das membranas celulares e participando na síntese de compostos endógenos como hormonas esteroides, vitamina D e ácidos biliares.

O transporte do colesterol no organismo é efetuado por lipoproteínas.

As lipoproteínas de baixa densidade (LDL) são responsáveis por transportar o colesterol do fígado para as células.

O excesso de colesterol associado às LDL (c-LDL) leva à sua acumulação nas artérias e consequente diminuição do seu diâmetro interno e obstrução. Esta obstrução dificulta o fluxo de sangue aos órgãos e tecidos do organismo, diminuindo a sua oxigenação. Este tipo de colesterol é muitas vezes reconhecido como “colesterol mau”, uma vez que níveis elevados contribuem para um aumento do risco de doença cardiovascular.

As lipoproteínas de alta densidade (HDL) transportam o colesterol das células para o fígado, para que este seja processado e eliminado. O colesterol associado às HDL (c-HDL) está implicado na proteção cardiovascular.

O conjunto de desordens associadas a níveis anormais de lípidos no sangue tem a designação genérica de dislipidemia.

- **Tratamento**

Estatinas:

Estão indicadas no tratamento da hipercolesterolemia e da dislipidemia mista.

**Mecanismo de Ação:**

As estatinas exercem o seu efeito hipolipemiante através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima fundamental na síntese do colesterol.

Para além da redução do colesterol, as estatinas têm revelado um conjunto de efeitos vasculares benéficos, nomeadamente atividades antioxidante e anti-inflamatória.

**Efeitos Adversos:**

Das reações adversas mais frequentes que podem provocar são de referir: dores abdominais, náuseas, obstipação, anorexia, flatulência, dispepsia, astenia. Está também descrita a ocorrência de miopatia que, em alguns casos, pode atingir proporções de rabdomiólise. Estes efeitos parecem ocorrer com maior frequência quando há administração concomitante de inibidores do citocromo P450, tais como eritromicina, ciclosporina, gemfibrozil (e outros fibratos), anti-retrovirais e antifúngicos azólicos.

**Interações:**

As Estatinas podem potenciar o efeito da varfarina, pelo que é aconselhável um maior controlo de INR, especialmente no início ou com a suspensão do tratamento.

Alguns exemplos de fármacos pertencentes a este grupo são atorvastatina, sinvastatina, rosuvastatina e lovastatina.

Fibratos:

Os fibratos são os fármacos de eleição para o tratamento de hipertrigliceridemia, mas também podem ser usados em casos de dislipidemia mista.

**Mecanismo de Ação:**

Atuam estimulando a síntese de PPAR- $\alpha$ , um recetor com papel fundamental no metabolismo dos lípidos, e promovendo a  $\beta$ -oxidação lipídica. Estimulam ainda a enzima lipase das lipoproteínas, levando à destruição do complexo VLDL e consequente libertação dos lípidos para consumo nos músculos.

**Efeitos Adversos:**

- Podem provocar dores abdominais, náuseas, vômitos, mialgias, exantema, alterações da função hepática e dos parâmetros hematológicos como reações adversas.
- Estão associados a um maior risco de litíase biliar.

**Contraindicações:**

- Estão contra-indicados na litíase biliar, doença hepática e insuficiência renal graves.
- Devem ser evitados na gravidez e na lactação.

Podemos citar como exemplos desta subclasse de fármacos o fenofibrato, gemfibrozil e etofibrato.

**Inibidores Seletivos da Absorção do Colesterol:**

Estas substâncias inibem seletivamente a absorção do colesterol quer seja de origem biliar, quer tenha proveniência na dieta.

**- Ezetimiba**

A Ezetimiba pode ser utilizada em monoterapia (eficácia limitada), ou preferencialmente em associação com uma Estatina para o tratamento de dislipidemia.

**Mecanismo de Ação:**

O alvo molecular da ezetimiba é o transportador esterol, Niemann-Pick C1-Like1 (NPC1L1), que é o responsável pela absorção intestinal do colesterol e de fitoesteróis. Assim, este fármaco atua inibindo a absorção intestinal de colesterol levando a uma diminuição dos seus níveis plasmáticos.

**Efeitos Adversos:**

As principais reações adversas são cefaleias, dores abdominais e diarreia.

**Interações:**

- Os fibratos alteram a farmacocinética da Ezetimiba, pelo que a sua associação não está recomendada.
- No caso de a Ezetimiba ser associada a uma Estatina deverá ser feito controlo da função hepática.

**- Colestiramina****Mecanismo de Ação:**

A colestiramina adsorve e combina-se com ácidos biliares no intestino, formando um complexo insolúvel que é excretado pelas fezes. Como resultado ocorre a remoção contínua, embora parcial, dos ácidos biliares do ciclo entero-hepático por impedimento da sua reabsorção. O aumento da excreção fecal dos ácidos biliares leva a um aumento da oxidação do colesterol em ácidos biliares e a uma redução dos níveis plasmáticos do colesterol e das LDL.

Este fármaco está indicado no tratamento de hipercolesterolemia e no alívio do prurido nas situações de obstrução parcial da via biliar, em que o prurido se deve à deposição cutânea de sais biliares.

**Reações Adversas:**

Sensação de desconforto abdominal, flatulência, dispepsia, náuseas, vômitos, obstipação, anorexia, exantema, deficiências vitamínicas (A, D e K).

Em doses altas, com utilização prolongada, pode provocar acidose hiperclorémica.

**Interações:**

Dificulta a absorção de gorduras, de vitaminas lipossolúveis, das tiazidas, do paracetamol e da levotiroxina, quando administrados concomitantemente.

Como a colestiramina se pode ligar a outros medicamentos administrados concomitantemente, os doentes devem tomar os outros medicamentos pelo menos 1 hora antes, ou 4 a 6 horas depois da colestiramina para evitar interferências com a absorção.

**Ésteres etílicos 90 dos ácidos Ômega-3:**

Os ácidos gordos polinsaturados da série ômega 3, o Ácido Eicosapentanóico (EPA) e Ácido Docosahexanóico (DHA), são ácidos gordos essenciais.

**Mecanismo de Ação:**

Atuam nos lípidos plasmáticos reduzindo o nível dos triglicéridos como resultado de uma diminuição do colesterol VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade) e são também ativos na hemostase e pressão sanguínea.

Reduzem a síntese de triglicéridos no fígado porque EPA e DHA são substratos pobres para as enzimas responsáveis pela síntese de triglicéridos, inibindo a esterificação de outros ácidos gordos.

O aumento da  $\beta$ -oxidação de ácidos gordos nos peroxissomas hepáticos também contribui para a diminuição de triglicéridos, através da redução da quantidade de ácidos gordos livres disponíveis para a sua síntese. A inibição desta síntese tem como efeito a redução de VLDL.

**Efeitos Adversos:**

- Dispepsia;
- Náuseas;
- Dores abdominais;
- Erupções cutâneas;
- Tonturas;
- Cefaleias.

**Interações:**

Anticoagulantes (possibilidade de aumento de risco hemorrágico).

## **4. Diabetes Mellitus<sup>1,2,3,4,6</sup>**

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença crónica, complexa e que pode associar-se a diversas complicações tardias, sobretudo a nível vascular. A sua principal característica é a presença hiperglicemia, ou seja, níveis elevados de glicose no sangue.

O seu diagnóstico baseia-se na demonstração da existência da hiperglicemia através de medições diretas da concentração da glicose plasmática ou de aumentos da hemoglobina glicada a longo prazo. Em alguns casos, os sintomas da hiperglicemia também podem ser usados para o diagnóstico, em associação com a medição direta da glicemia.

Em relação à etiologia, a Diabetes Mellitus pode ser classificada em três tipos distintos:

**Diabetes Mellitus tipo 1** – tem origem autoimune, resultando da destruição das células  $\beta$  pancreáticas. Essa destruição leva a uma diminuição e, numa fase mais avançada, possível ausência da produção de insulina, hormona responsável pela redução dos níveis de glicose no sangue ao

promover a sua entrada nas células. Como consequência, surge a necessidade de administração exógena de insulina de forma a restabelecer os níveis adequados no organismo e assegurar a sobrevivência dos indivíduos. É mais comum na infância e adolescência.

**Diabetes Mellitus tipo 2** – é caracterizada pela ocorrência de resistência à insulina e deficiência na sua produção. É a forma mais comum de Diabetes Mellitus e está frequentemente associada a obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia. A abordagem inicial consiste em alterações no estilo de vida do indivíduo, reservando o tratamento farmacológico para os casos em que estas intervenções de forma isolada não são eficazes. Geralmente este tipo de DM é clinicamente silenciosa e muitas vezes acaba por ser diagnosticada em exames de rotina ou no decurso de uma hospitalização por outra causa.

**Diabetes Gestacional** - corresponde a qualquer grau de anomalia do metabolismo da glicose documentado, pela primeira vez, durante a gravidez. A importância deste tipo de diabetes está relacionada com o risco aumentado para complicações maternas e fetais associadas a valores de glicemia anormais durante uma gravidez.

A esta patologia podem estar associadas diversas complicações, que constituem uma causa importante de mortalidade e morbidade.

**Complicações Macrovasculares** → doença coronária, AVC, doença vascular periférica.

**Complicações Microvasculares** → retinopatia diabética, neuropatia (sendo a mais comum conhecida por “pé diabético”), nefropatia diabética.

- **Tratamento:**

**Diabetes Mellitus tipo 1:**

**Tratamento Farmacológico** → insulina

A dose diária de insulina depende de diversos fatores, nomeadamente: idade, peso, duração da diabetes, alimentação, exercício físico e doenças intercorrentes.

A autovigilância da glicemia deve ser frequente para otimização das doses e regime de insulina.

Deve definir-se para cada doente o objetivo glicémico a atingir, sabendo que a maioria deve ter hemoglobina glicada (HbA1c) < 6,5%.

A insulinoterapia consiste na administração de insulina por via parentérica, sendo a via subcutânea a mais usada. Deve ser realizada a administração de insulina basal de ação prolongada ou intermédia (1 ou 2 vezes por dia) e prandial de ação rápida ou curta, antes das refeições, de acordo com a glicemia capilar e a quantidade de glícidos a ingerir.

**Insulinas**

- Ação curta
- Ação intermédia
- Ação prolongada
- Sistemas de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina (PSCI)

**Insulinas de Ação Curta**

- Início de ação dentro de 5-10 minutos até 25-35 minutos;

- Atividade máxima entre as 3 e as 5 horas;

- Insulina aspártico (solúvel)

- Insulina glulisina
- Insulina lispro (solúvel)
- Insulina humana (solúvel)

#### Insulinas de Ação Intermédia

- Início de ação dentro de 1 a 2 h;
- Efeito máximo entre as 4 e as 12 h;
- Duração de ação: 16 a 35h;

- Insulina aspártico (solúvel + protamina)
- Insulina humana (isofânica)
- Insulina humana (solúvel + isofânica)
- Insulina lispro (solúvel + protamina)

Existem ainda pré-misturas de insulina designadas como bifásicas que resultam da mistura em proporções variáveis de insulina de curta duração de ação com insulinas de ação intermédia.

#### Insulinas de Ação Prolongada

- Formam microprecipitados após a injeção;
- Insulina glargina
- Insulina detemir

#### **Efeitos Adversos:**

Os efeitos adversos mais frequentemente reportados com a utilização de insulina são hipoglicémia e ganho de peso. Apesar de menos frequente, ainda ocorrem fenómenos de lipodistrofia no local de administração, sobretudo quando a injeção é feita sempre no mesmo local.

#### **Interações:**

Não estão documentadas interações farmacológicas significativas com a insulina.

#### **Diabetes Mellitus tipo 2:**

##### **Tratamento Farmacológico:**

- Biguanidas → Metformina
- Sulfonilureias → Glipizida, Glicazida, Glimepirida
- Meglitinidas → Nateglinida
- Inibidores da DPP4 → Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina
- Inibidores da SGLT2 → Dapagliflozina
- Agonistas dos recetores GLP-1 → Exenatido
- Tiazolidinedionas → Pioglitazona
- Acarbose
- Insulinas

#### Biguanidas – Metformina

##### **Mecanismo de Ação:**

O mecanismo de ação da metformina ainda não está bem descrito, no entanto o seu efeito hipoglicémico parece estar relacionado com uma redução da produção de glicose no fígado, diminuição da sua absorção no trato gastrointestinal e aumento da sensibilidade à insulina devido à maior utilização da glicose pelos músculos. Ainda não são conhecidos os alvos moleculares deste fármaco.

**Efeitos Adversos:**

- Sabor metálico;
- Hipoglicemia durante o exercício físico intenso;
- Deficiência de vitamina B12;

**Contraindicações:**

- Gravidez;
- Insuficiências renal, hepática, cardíaca, pulmonar;
- Acidose grave.

Sulfonilureias – glimepirida, glipizida, gliburida

**Mecanismo de Ação:**

As sulfonilureias promovem a liberação de insulina a partir das células  $\beta$  pancreáticas para o sangue, pelo que são conhecidos como secretagogos, tal como as meglitinidas. Estes fármacos fecham os canais de potássio e promovem a despolarização das células  $\beta$ , aumentando a quantidade de cálcio dentro da célula, que estimula a exocitose dos grânulos de insulina.

**Efeitos Adversos:**

- Episódios de hipoglicemia;
- Ganho de peso;
- Rinite, sinusite, faringite;
- Dor de cabeça.

**Contraindicações:**

- Gravidez;
- Insuficiência renal ou hepática;

Meglitinidas – nateglinida, repaglinida, mitiglinida

**Mecanismo de Ação:**

O mecanismo de ação das meglitinidas é semelhante ao das sulfonilureias.

**Efeitos Adversos:**

- Ganho de peso;
- Rinite, sinusite ou faringite;
- Episódios de hipoglicemia;
- Dor de cabeça.

**Contraindicações:**

- Gravidez

Inibidores da DPP4 – sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina

**Mecanismo de Ação:**

O GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide-1*) é uma substância produzida pelo intestino em resposta à ingestão de uma refeição que estimula a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e suprime a secreção de glucagon pelas células  $\alpha$  pancreáticas, de forma dependente da glicémia. A atividade fisiológica do GLP-1 encontra-se diminuída nos doentes com DM tipo 2. Sendo a DPP-4 uma enzima responsável pela degradação do GLP-1, a sua inibição potencia a secreção de insulina e reduz a produção hepática de glicose pela supressão da secreção de glucagon.



**Efeitos Adversos:**

- Faringite;
- Infecção urinária;
- Náuseas;
- Cefaleias.

Agonistas dos recetores GLP-1 – exenatida, liraglutida, dulaglutida, albiglutida

**Mecanismo de Ação:**

Tendo em conta a explicação dada acerca do GLP-1 para os Inibidores da DPP4, é simples compreender que a mimetização do seu efeito irá potenciar a secreção de insulina pelas células  $\beta$  pancreáticas e suprimir a secreção de glucagon pelas células  $\alpha$  pancreáticas, resultando no controlo dos níveis de glicose no sangue.

**Efeitos Adversos:**

- Distúrbios gastrointestinais;
- Reações de hipersensibilidade;

**Contraindicações:**

- História de carcinoma medular da tiroide ou neoplasia endócrina múltipla;

Inibidores do SGLT2 – canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina

**Mecanismo de Ação:**

Estes fármacos atuam através da inibição do co-transportador de sódio-glucose 2 (SGLT-2), expresso nos túbulos proximais renais, que é responsável pela maior parte da reabsorção da glucose filtrada a partir do lúmen tubular. A sua inibição leva a um aumento da eliminação da glucose através da urina, reduzindo os níveis sanguíneos de forma independente da insulina.

**Efeitos Adversos:**

- Infecções genitourinárias;
- Poliúria;
- Aumento do risco de amputação dos membros inferiores;
- Hipotensão;
- Elevação do c-LDL.

**Contraindicações:**

- Disfunção renal moderada a grave.

Tiazolidinedionas – pioglitazona, rosiglitazona

**Mecanismo de Ação:**

As tiazolidinedionas melhoram a performance da insulina endógena, aumentando a sensibilidade do doente à sua ação, sem necessariamente aumentar a sua secreção.

**Efeitos Adversos:**

- Promovem retenção hídrica e ganho de peso, aumentando o risco de insuficiência cardíaca;
- Edema;
- Aumento do risco de fraturas;
- Distúrbios visuais.

**Contraindicações:**

- Insuficiência cardíaca ou história de insuficiência cardíaca (NYHA graus I a IV);
- Compromisso hepático;
- Cetoacidose diabética;
- Cancro da bexiga ou história prévia de cancro da bexiga;
- Hematúria macroscópica não investigada.

Acarbose**Mecanismo de Ação:**

A acarbose é um fármaco inibidor da enzima glicosidase- $\alpha$ , interveniente na absorção da glicose ingerida nas refeições, promovendo uma maior concentração no sangue. A inibição desta enzima leva a uma diminuição da hiperglicemia e a um aumento do tempo necessário para a digestão dos alimentos, diminuindo a necessidade de novas refeições.

**Efeitos Adversos:**

- Mau-estar abdominal;
- Diarreia;
- Flatulência.

**Contraindicações:**

- Doenças intestinais crónicas associadas a perturbações acentuadas da absorção e digestão.
- Patologias que podem ser agravadas pelo aumento de formação de gases intestinais (ex.: grandes hérnias, obstruções intestinais) e úlceras intestinais.

**Interações:**

- Digoxina;
- Colestiramina, adsorventes intestinais e enzimas digestivas;
- Medicamentos que produzam hiperglicemia (ex.: tiazidas e outros diuréticos, corticosteróides, fenotiazinas, estrogénios, anticoncetivos orais, fenitoína, ácido nicotínico, simpaticomiméticos, bloqueadores dos canais de cálcio e isoniazida).

A adoção de um estilo de vida saudável, através de uma alimentação equilibrada, controlo do peso e aumento da atividade física, constituem a base do tratamento da DM tipo 2 e são transversais a todas as fases do tratamento.

O tratamento deve ser individualizado tendo em conta:

**Fatores modificáveis** → ex.: adesão à terapêutica, motivação, recursos disponíveis, capacidade de auto-tratamento;

**Fatores não modificáveis** → ex.: idade, sexo, esperança de vida, comorbilidades, efeitos secundários dos medicamentos;

**A escolha do fármaco deve ter em conta:**

- Eficácia na redução da glicémia
- Efeitos adversos
- Benefício adicional
- Custo
- Posologia e administração
- Necessidade de monitorização da glicémia

A Norma nº 52/2011 da Direção Geral de Saúde “Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus tipo 2 no adulto” dá as seguintes indicações:

### 1. Tratamento em monoterapia

A metformina é o fármaco de 1ª linha (dose inicial: 500 a 1000 mg, 1 a 2 vezes ao dia; dose máxima: de 2-3 g/dia, dividida em 2 a 3 tomas diárias). Deve ser introduzida progressivamente de forma a reduzir as reações adversas a nível gastrointestinal.

Este tratamento é precedido e/ou acompanhado por medidas de correção do estilo de vida.

A adição de um segundo fármaco só deve ser feita após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e otimização da terapêutica com metformina até à dose de pelo menos 2000 mg/dia, ou dose máxima tolerada.

Em caso de intolerância ou contra-indicação à metformina deve considerar-se a opção por uma sulfonilureia (secretagogo da insulina) ou outro sensibilizador da insulina (pioglitazona). Neste caso, considerar o uso preferencial de um inibidor da DPP-4 (saxagliptina, sitagliptina ou vildagliptina) em vez da pioglitazona, nas seguintes situações:

- aumento marcado de peso;
- insuficiência cardíaca;
- ausência de resposta terapêutica à glitazona;
- intolerância à glitazona;
- contra-indicação ao uso de glitazona.

### 2. Tratamento com terapia dupla

Se ao fim de 3 meses após otimização de medidas não farmacológicas (dieta + exercício físico) e confirmação da adesão à terapêutica, o controlo da glicemia for inadequado com a monoterapia, pode ser considerada a adição de um 2º fármaco:

- Se HbA1c > 9% → adicionar insulina;
- Se HbA1c < 9% → adicionar preferencialmente sulfonilureia como 2º fármaco;

Nos casos de intolerância ou contra-indicação à sulfonilureia, pondera-se a adição de um outro ADO:

- **Nateglinida** - especialmente em pessoas com diabetes e com um estilo de vida inconstante, com omissão frequente de refeições;

- **Acarbose**;

- **iDPP4**;

- **Pioglitazona** - particularmente se a pessoa com DM2 tiver resistência marcada à insulina.

Um iDPP4 é também preferível como 2º fármaco em substituição da sulfonilureia em casos de risco significativo de hipoglicemia ou risco de ganho ponderal.

### 3. Tratamento com terapia tripla

Se na pessoa com DM2 medicado com 2 antidiabéticos orais (ADOs) ao fim de 3 a 6 meses, o controlo metabólico permanecer inadequado e tenha sido confirmada a adesão à terapêutica, deve adicionar-se um terceiro ADO ou insulina, dependendo da redução do nível de HbA1c pretendida:

- **Se o objetivo é uma redução de HbA1c < 1% →** adicionar um 3º ADO (não associar uma sulfonilureia com a nateglinida);
- **Se o objetivo é uma redução de HbA1c > 1% →** associar insulina à terapêutica com ADO.

Quando se inicia insulino-terapia deve continuar-se com a terapêutica antidiabética oral em curso.

Deve privilegiar-se sempre a associação de fármacos com diferentes mecanismos de ação para beneficiar do efeito sinérgico.

## Referências Bibliográficas:

- <sup>1</sup>DGS. Norma 052/2011 de 27/12/2011, atualizada a 27/04/2015 - Abordagem Terapêutica Farmacológica na Diabetes Mellitus Tipo 2 no Adulto. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0522011-de-27122011-atualizada-a-30072013-jpg.aspx>
- <sup>2</sup>DiPiro J *et al.* Pharmacotherapy – A Pathophysiologic Approach. 10 ed. Estados Unidos da América: McGraw-Hill Education; 2017
- <sup>3</sup>Duarte R. Inibidores da DPP-4 (Gliptinas) – 10 anos depois (2007-2017). Revista Portuguesa de Diabetes [revista em linha]. 2017 [citado em novembro de 2019]; 12 (2): 62-67. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-12-n%C2%BA-2-Junho-2017-Artigo-de-Opini%C3%A3o-p%C3%A1gs-62-67.pdf>
- <sup>4</sup>Duarte R. *et al.* Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD\*. Revista Portuguesa de Diabetes [revista em linha]. 2018 [citado em novembro de 2019]; 13 (4): 154-180. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2019/01/RPD-DEzembro-2018-Recomenda%C3%A7%C3%B5es-p%C3%A1gs-154-180.pdf>
- <sup>5</sup>Nathan A. FASTtrack - Managing Symptoms in the Pharmacy. 1 ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2008
- <sup>6</sup>Neves C. *et al.* Diabetes Mellitus Tipo 1. Revista Portuguesa de Diabetes [revista em linha]. 2017 [citado em novembro de 2019]; 12 (4): 159-167. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2018/02/RPD-Vol-12-n%C2%BA-4-Dezembro-2017-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-159-167.pdf.pdf>
- <sup>7</sup>Simón A. Colesterol e risco cardiovascular – Novas perspetivas e controvérsias. Centro de Informação do Medicamento: 2015