



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Juliana Nunes Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Modelos *in silico* na Previsão de Toxicidade” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Dina Ribeiro, da Dra. Daniela Almeida e da Professora Doutora Carla Varela apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Juliana Nunes Ribeiro

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Modelos *in silico* na Previsão de Toxicidade” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Dina Ribeiro, da Dra. Daniela Almeida e da Professora Doutora Carla Varela e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Setembro de 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Juliana Nunes Ribeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica, com o nº 2014203175, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Modelos *in silico* na Previsão de Toxicidade” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de setembro de 2019.

Juliana Nunes Ribeiro

(Juliana Nunes Ribeiro)

Agradecimentos

Obrigada a todos,

Obrigada aos meus pais, por me terem dado esta oportunidade e por não me terem deixado desistir dela.

Obrigada à minha família, aos que estão perto e aos que estão longe, pelo apoio.

Obrigada aos meus amigos de infância, pela paciência e compreensão das minhas ausências.

Obrigada aos amigos que fiz em Coimbra, por terem partilhado comigo a felicidade e angústia que senti ao longo dos últimos anos.

Obrigada ao Hugo, pelas frases inspiradoras nas madrugadas mais difíceis.

Obrigada a Coimbra, pelo conhecimento, pelas experiências e, principalmente, pelas pessoas.

Obrigada à farmácia Oliveira Ribeiro, pela disponibilidade quanto à realização do estágio.

Obrigada à Dra. Daniela e Elsa, por me incluírem para além de me orientarem e por me mostrarem que o profissionalismo e exigência podem ser acompanhados de alegria e bom ambiente.

Obrigada à Professora Doutora Carla Varela pela compreensão, disponibilidade e trabalho que teve na orientação da minha monografia.

Obrigada a todos!

The owl spreads its wings only with the falling of the dusk. (HB)

ÍNDICE

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária - FARMÁCIA OLIVEIRA RIBEIRO

Lista de Abreviaturas	5
Resumo	6
Abstract	6
1. Introdução	7
2. A farmácia Oliveira Ribeiro	7
3. Análise SWOT	8
3.1. Pontos Fortes	9
3.1.1. Proximidade ao utente	9
3.1.2. SIFARMA 2000® e Rowa Robot	9
3.1.3. Organização das tarefas.....	10
3.1.4. Medicamentos veterinários	10
3.1.5. Medicamentos manipulados.....	10
3.2. Pontos Fracos	11
3.2.1. Pouco atendimento ao balcão.....	11
3.2.2. Adaptação ao Ritmo de Trabalho	11
3.2.3. Limitação de conhecimentos de posologia e doses de tratamento	11
3.3. Oportunidades	12
3.3.1. Atividades desenvolvidas ou apoiadas pela farmácia.....	12
3.3.2. Formação contínua	12
3.3.3. Serviços disponibilizados.....	13
3.3.4. Códigos <i>DataMatrix</i>	13
3.4. Ameaças	14
3.4.1. Medicamentos esgotados/rateados.....	14
3.4.2. Receitas manuais	14
3.4.3. Informação relativa ao preço do medicamento.....	15
3.4.4. Desconfiança relativa a genéricos	15
4. Casos práticos	15
4.1. Caso Prático 1	15
4.2. Caso Prático 2	16
5. Considerações finais	16
6. Referências Bibliográficas	18
7. Anexos	19

Relatório de Estágio em Distribuição Grossista de Medicamentos - EMPIFARMA -

Produtos Farmacêuticos, S.A.

Lista de Abreviaturas	26
Resumo	27
Abstract	27
1. Introdução	28
2. A Empifarma	28
3. Análise SWOT	29
3.1. Pontos Fortes	30
3.1.1. Papel do farmacêutico	30
3.1.2. Compartimentalização da empresa	30
3.1.3. Sistema Informático.....	30
3.1.4. Boas práticas de distribuição.....	31
3.1.5. Logística inversa	31
3.1.6. Consignação Vemedia.....	32
3.2. Pontos Fracos	32
3.2.1. Pouca aplicabilidade de conhecimento científico no dia-a-dia	32
3.2.2. Número reduzido de farmacêuticos	33
3.2.3. Duração do estágio	33
3.3. Oportunidades	33
3.3.1. Variedade de produtos	33
3.3.2. Interação com vários setores da empresa	34
3.3.3. Profissionalismo e bom ambiente	34
3.4. Ameaças	34
3.4.1. Medicamentos esgotados ou com acesso limitado	34
3.4.2. Competências limitadas de gestão	35
4. Considerações Finais	35
5. Referências Bibliográficas	36

Monografia - Modelos *in silico* na Previsão de Toxicidade

Lista de Abreviaturas	38
Resumo	39
Abstract	40
1. Introdução	41
2. Descoberta de novos fármacos e importância da previsão da toxicidade	42

3. Modelos de previsão	45
4. Modelos <i>in silico</i>	47
4.1. Tipos de modelo <i>in silico</i>	49
4.2. Como construir um modelo?	51
4.2.1. Recolha de dados.....	52
4.2.2. Descrição de dados.....	52
4.2.3. Construção do modelo.....	53
4.2.4. Avaliação do modelo.....	55
4.2.5. Validação do modelo.....	56
4.2.6. Interpretação dos resultados.....	57
4.3. Aplicação na previsão de toxicidade	57
4.3.1. Hepatotoxicidade.....	58
4.3.2. Ecotoxicidade.....	58
5. Vantagens e desvantagens dos modelos <i>in silico</i>	59
6. Regulamentação e Protocolos	61
7. Conclusão e Perspetivas Futuras	62
8. Referências Bibliográficas	62
9. Anexos	69

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Logotipo e fotografia das instalações da Farmácia Oliveira Ribeiro.....	7
Figura 2 - Logotipo e fotografia do armazém da Empifarma.....	28
Figura 3 - Representação esquemática do processo de descoberta de novos fármacos. (Adaptado de Dhanya S, <i>et al.</i> , 2018).....	43
Figura 4 - Razões para a interrupção do desenvolvimento de um fármaco, nas fases I-III, n=73. (Adaptado de Schuster D, <i>et al.</i> , 2005).....	44
Figura 5 - Representação esquemática do procedimento geral para a construção de um modelo <i>in silico</i>	51
Figura 6 - Representação de várias DTs, com indicação do caminho que se percorre desde a raiz até às folhas, agrupadas depois numa RF. (Adaptado de Idakwo G, <i>et al.</i> , 2019).....	54
Figura 7 - Representação de uma rede neuronal com três camadas ocultas. (Adaptado de Idakwo G, <i>et al.</i> , 2019).....	55

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

FARMÁCIA OLIVEIRA RIBEIRO

Orientado pela:
Dra. Dina Ribeiro

Lista de Abreviaturas

ANF – Associação Nacional de Farmácias

GHP – Grupo Health Porto

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Resumo

A farmácia comunitária é um dos espaços mais relevantes para o exercício da função de um farmacêutico, daí ser extremamente importante para todos os estudantes de ciências farmacêuticas a oportunidade de colocar em prática o que foi aprendido ao longo do curso, bem como adquirir alguma experiência adicional importante para o futuro, dentro de um ambiente controlado. Assim, a inserção de um estágio curricular em farmácia comunitária no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é indispensável sendo que, apesar de existirem muitas outras saídas profissionais, esta acaba sendo a mais comum.

O estágio decorreu sem complicações durante o tempo planeado. Neste relatório encontra-se descrita a minha experiência na farmácia Oliveira Ribeiro.

Palavras-chave: Farmácia Comunitária, Farmacêutico, Estágio.

Abstract

Community pharmacy is one of the most relevant places for a pharmacist to work, so it is extremely important for all students to have the opportunity to put into practice what they have learned throughout the course and to gain some additional experience important for the future, within a controlled environment. Thus, the inclusion of a curricular internship in community pharmacy in the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences is indispensable and, although there are many other career opportunities, this is the most common.

The internship went smoothly during the planned time. This report describes my experience at Oliveira Ribeiro pharmacy.

Keywords: Community Pharmacy, Pharmacist, Internship.

I. Introdução

A farmácia comunitária é um espaço fundamental para o exercício farmacêutico e um dos locais de trabalho mais comuns no âmbito das Ciências Farmacêuticas. Constitui uma instituição de prestação de cuidados de saúde centenária e a sua importância na manutenção de saúde de uma comunidade é de extrema importância.

Ao longo do percurso académico na Faculdade de Farmácia de Coimbra, falamos várias vezes neste espaço com a finalidade de nos integrarmos coerentemente no conceito do que é ser um farmacêutico, sempre com o desejo da maior competência, mas também com a preocupação, simpatia e humanidade que deve existir sempre que o nosso objetivo se relaciona com o outro, com o seu atendimento e com a satisfação das suas necessidades. Com esta apresentação de conceitos desenvolvemos ideias acerca deste espaço criando expectativas quanto ao nosso futuro profissional, caso passe por esta área.

Esta unidade curricular apresenta um elevado grau de importância na formação como Mestre em Ciências Farmacêuticas, sendo fundamental para o passar da teoria para a prática todo o conhecimento adquirido ao longo do percurso académico. Permite a consolidação do nosso conhecimento e permite-nos aprender, num ambiente controlado, a pôr em prática o potencial da nossa aprendizagem ao longo dos últimos anos.

O relatório de estágio foi realizado no âmbito do Estágio Curricular, uma unidade curricular que decorreu de 7 de janeiro a 28 de abril, na Farmácia Oliveira Ribeiro, com a orientação contínua da Dra. Dina Ribeiro. Este relatório apresenta-se sob a forma de Análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), sendo descritas e avaliadas as várias funções e atividades que desempenhei e experienciei durante este período de tempo.

2. A farmácia Oliveira Ribeiro

A farmácia Oliveira Ribeiro é uma farmácia recente, com instalações muito modernas e amplas. Localiza-se na Rua de Arazede-Bunhosa, uma localidade pertencente ao distrito de Coimbra. Esta zona caracteriza-se por ser rural e por ter uma população maioritariamente envelhecida. Ainda que seja frequentada por pessoas de todas as idades apresenta uma elevada importância para os mais velhos que veem a farmácia como um apoio e uma



Figura 1 - Logotipo e fotografia das instalações da Farmácia Oliveira Ribeiro.

ajuda na resolução de vários problemas relacionados com a sua saúde.

A Diretora Técnica da farmácia é a Dra. Dina Ribeiro e a equipa técnica é constituída por cerca de 7 trabalhadores, farmacêuticos e técnicos auxiliares de farmácia. O seu horário de funcionamento de segunda-feira a sexta-feira é das 8h30 às 20h30; aos sábados é das 9h às 20h30 e ao domingo é das 9h às 20h.

A área de atendimento encontra-se organizada por várias secções, desde puericultura a cosmética. Atrás dos balcões de atendimento encontram-se em exposição MNSRM e suplementos alimentares. O *back-office* é constituído pelo escritório da direção técnica, pela zona de receção de encomendas e laboratório. A farmácia dispõe de um gabinete de apoio ao utente bastante utilizado para a determinação de parâmetros bioquímicos, para a medição da tensão arterial e para a administração de vacinas e medicamentos injetáveis.

3. Análise SWOT

Tabela I - Análise SWOT do estágio realizado na farmácia Oliveira Ribeiro.

<p>S <i>Strengths</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Proximidade ao utente 2. SIFARMA 2000® e Rowa Robot 3. Organização das tarefas 4. Medicamentos veterinários 5. Medicamentos manipulados
<p>W <i>Weaknesses</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pouco atendimento ao balcão 2. Adaptação ao ritmo de trabalho 3. Limitação de conhecimentos de posologia e doses de tratamento
<p>O <i>Opportunities</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Atividades desenvolvidas ou apoiadas pela farmácia 2. Formação contínua 3. Serviços disponibilizados 4. Códigos <i>DataMatrix</i>
<p>T <i>Threats</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Medicamentos esgotados/rateados 2. Receitas manuais 3. Informação relativa ao preço do medicamento 4. Desconfiança relativa a genéricos

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Proximidade ao utente

As faixas etárias das pessoas que frequentam a farmácia Oliveira Ribeiro são muito variadas, indo de crianças a idosos. Por se situar num meio pequeno a fidelização dos clientes é frequente tornando-se num local cheio de caras habituais e que recorrem à farmácia não só para o aviamento de receitas, mas também para a procura de aconselhamento em afeções menores ou mesmo em produtos de saúde e de higiene necessários para o dia a dia.

A farmácia dispõe de um cartão próprio que, ao contrário do cartão das farmácias portuguesas, só é válido na farmácia Oliveira Ribeiro. Este permite a acumulação de uma percentagem de cada compra efetuada e aumenta a fidelização dos utentes que frequentam a farmácia.

Este ambiente familiar tornou-se benéfico para a minha formação no sentido de que existiu uma maior compreensão e tolerância em relação ao meu atendimento enquanto estagiária.

3.1.2. SIFARMA 2000® e Rowa Robot

O SIFARMA 2000® é um *software* informático pertencente à Associação Nacional das Farmácias (ANF) e desenvolvido pela Glintt bastante útil para todas as atividades realizadas na farmácia.

O meu estágio curricular foi passado maioritariamente no *back-office* onde tive oportunidade de trabalhar com o sistema para a elaboração e receção de encomendas, realização de devoluções e respetivas regularizações, gestão de *stocks*, consulta de histórico de compras e vendas dos produtos, verificação de prazos de validade e PVP estipulados e por em diante. No atendimento ao público apresenta ainda mais vantagens na medida em que permite consultar várias indicações relativamente a cada medicamento, mas também relativamente ao histórico de vendas de cada pessoa que recorre aos serviços da farmácia.

Outro ponto positivo em relação a este *software* é a constante disponibilidade da Glintt para prestar assistência em caso de dúvidas ou problemas de funcionamento.

A farmácia Oliveira Ribeiro possui um *robot* da Rowa, um parceiro da Glintt, muito útil para a arrumação e armazenamento das embalagens após a sua receção, para o controlo e gestão das validades dos produtos e para o próprio atendimento, uma vez que a entrega dos produtos para a dispensa ao utente é automatizada. Esta adição previne prejuízos materiais

relacionados com a validade de cada caixa de medicamento, aumenta a eficiência e rapidez no atendimento e evita possíveis erros humanos de dispensa.^[1]

3.1.3. Organização das tarefas

As tarefas do dia-a-dia podem ser realizadas por todos os trabalhadores e a equipa da farmácia funciona como um todo. No entanto, existe um esquema definido de tarefas igualmente distribuídas entre todos para que nada falhe e que o trabalho seja feito de forma eficiente. Claro que esta distribuição não é estática e existe entreajuda em todas as atividades a realizar.

A farmácia utiliza o método *Kaizen* que consiste numa forma de encarar o trabalho de uma forma mais organizada. Este método tem como objetivo o aumento da produtividade e eficiência de todos os colaboradores.

Todas as semanas existia também, quando possível, uma reunião para a discussão dos mais variados temas como atualização de pontos de situação, problemas a ultrapassar e delinear de novas atividades.

3.1.4. Medicamentos veterinários

A farmácia Oliveira Ribeiro localiza-se numa zona tipicamente rural, o que faz com que existam muitas explorações animais. Desta forma, são aviadas receitas veterinárias em alguma quantidade, o que não seria tão comum em zonas mais urbanas.

A procura de medicamentos e produtos de veterinária para animais de companhia também é muito frequente, em especial daqueles indicados para a desparasitação interna e externa de cães e gatos.

3.1.5. Medicamentos manipulados

Na farmácia Oliveira Ribeiro, apesar de não muito frequentes, existem alguns pedidos de realização de medicamentos manipulados. Este tipo de pedidos é realizado no laboratório da farmácia que apresenta todas as condições adequadas para a preparação das mais variadas manipulações.

Como exemplo, apresento a ficha de preparação de um manipulado de vaselina com enxofre a 6% (Anexo I). A existência desta ficha permite o registo das características do manipulado, das matérias primas utilizadas e respetivos lotes e origens, das quantidades utilizadas, assim como o modo de preparação, o material utilizado, as condições de

conservação, entre outras informações. Esta ficha também é bastante útil para o cálculo do preço do manipulado.

A vaselina com enxofre é um manipulado de uso tópico muito utilizado para o tratamento da escabiose, também denominada de sarna.^[2]

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Pouco atendimento ao balcão

O meu estágio teve a duração de aproximadamente 4 meses, mas apenas tive a possibilidade de atender ao balcão durante as últimas 3 semanas e sempre com supervisão; no restante tempo fiz tarefas de *back-office* com igual importância.

Apesar de numa farmácia todas as tarefas serem importantes considero que mais tempo de atendimento me permitiria ganhar competências que só são possíveis com a experiência. Mesmo assim, consegui detetar um desenvolvimento de competências durante este período de tempo e consegui ultrapassar todas as minhas dificuldades de uma forma mais ou menos simples graças a toda a ajuda disponibilizada pelos meus colegas.

3.2.2. Adaptação ao ritmo de trabalho

A farmácia Oliveira Ribeiro, apesar de se situar numa localidade pequena tem muito movimento e a exigência e profissionalismo em tudo o que se faz é bastante elevada. Por este motivo, quem frequenta a farmácia está habituado a um atendimento e atenção fora de série.

Por vezes, a pressão gerada por estas expectativas torna-se difícil de gerir, principalmente nas primeiras semanas do estágio. Com o tempo e com a aprendizagem das diferentes tarefas, a confiança em relação ao trabalho a efetuar foi aumentando e foram ultrapassadas estas dificuldades iniciais.

3.2.3. Limitação de conhecimentos de posologia e doses de tratamento

Durante o estágio tive algumas dificuldades relativamente a posologias, doses e duração de tratamento, principalmente no aconselhamento de MNSRM.

Existem múltiplas opções de MNSRM que são necessárias adequar a cada queixa do utente, à sua faixa etária e a possíveis particularidades, como gravidez, amamentação, ... Para além disso é muitas vezes necessário avaliar a necessidade de consultar um médico perante os sinais e sintomas descritos.

Numa fase inicial foi indispensável a ajuda dos colegas, assim como a consulta de informação no SIFARMA 2000[®] e a leitura dos folhetos informativos para garantir que a informação fornecida ao utente era a correta e adequada.

Para facilitar os atendimentos fui desenvolvendo ao longo do estágio uma lista dos medicamentos mais comuns e associei-os às afeções correspondentes com a ajuda de fluxogramas disponíveis para os farmacêuticos na página online da ANF.

No caso da dispensa de MSRM torna-se mais fácil porque geralmente as informações relativas à dose e posologia encontram-se na guia de tratamento do utente ou, caso a receita seja desmaterializada, é possível recorrer ao SIFARMA 2000[®] para consultar essa indicação.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Atividades desenvolvidas ou apoiadas pela farmácia

A farmácia Oliveira Ribeiro é muito ativa socialmente. Por esta razão, participei em várias atividades que contavam com o apoio da farmácia na organização e execução. Estas atividades são muito importantes para a aproximação dos colaboradores com a população que frequenta a farmácia.

Duas dessas atividades foram caminhadas. Os cuidados com o ambiente são uma constante na farmácia Oliveira Ribeiro, refletindo-se na utilização de materiais reutilizáveis ou recicláveis como, por exemplo, copos de vidro.

Também foram realizados vários rastreios no decorrer do meu estágio. Um deles, bastante interessante, foi promovido pela marca Tricovel, consistindo numa avaliação capilar seguida de uma sugestão de aplicação de produtos da gama para auxiliar no tratamento ou estado do cabelo e couro cabeludo. Outro rastreio com bastante adesão foi o de medição dos níveis de colesterol, para o qual elaborei um folheto informativo com medidas não farmacológicas para ajudar o controlo destes parâmetros (Anexo 2).

3.3.2. Formação contínua

Durante o meu período de estágio foi perceptível que existe um cuidado por parte de todos os trabalhadores com a atualização do conhecimento relativamente aos produtos disponíveis para o aconselhamento, assim como com as aptidões para um melhor atendimento.

Como estagiária acompanhei os meus colegas em várias formações promovidas por diferentes marcas e sobre diferentes temas, algumas delas decorreram na própria farmácia enquanto que noutros casos foi necessária a deslocação a outros locais.

Uma formação que se destacou, na minha opinião, foi sobre o comportamento do consumidor em *healthcare*, promovida pelo grupo de compras a que a farmácia pertence, o *Grupo Health Porto* (GHP). Nesta palestra foram abordados temas essenciais e dadas dicas no que diz respeito ao atendimento ao público bastantes interessantes, principalmente para alguém que, como eu, não tem a experiência do seu lado.

Em relação a produtos propriamente ditos, destacam-se a formação sobre suplementos da BioActivo e a formação relativa a produtos de higiene oral da Pierre Fabre.

3.3.3. Serviços disponibilizados

As farmácias de oficina podem, por lei, prestar serviços de promoção da saúde e do bem-estar dos utentes.^[3]

Na farmácia Oliveira Ribeiro é habitual a determinação e monitorização de diversos parâmetros bioquímicos bem como a medição da tensão arterial. Apesar de já ter realizado uma pequena formação durante o curso de medição destes parâmetros, o manuseamento destes aparelhos permitiu aprofundar certos conhecimentos.

Era bastante frequente alguns utentes deslocarem-se à farmácia para a medição destes parâmetros com regularidade para posteriormente o médico avaliar e adequar a medicação à condição do utente. Esta deslocação regular faz com que o contacto com o utente seja mais personalizado e próximo.

Outro serviço que promove a proximidade é o de entregas ao domicílio, sem qualquer custo adicional para o utente. Estas entregas eram efetuadas sempre que solicitadas, evitando a dupla deslocação à farmácia no caso de produtos sem *stock* e permitindo o acesso de pessoas com impossibilidades de deslocação a produtos e medicamentos que não conseguiriam ter de outra forma.

Para além destes serviços existia também uma constante preocupação com o bem-estar dos utentes, tanto que me foi pedido para sensibilizar, principalmente as pessoas mais velhas que aquando do luto têm tendência a vestir-se totalmente de cores escuras, que no verão deveria ser adotado vestuário mais leve de tons claros (Anexo 2).

3.3.4. Códigos *DataMatrix*

Com a nova “Diretiva dos Medicamentos Falsificados”^[4] é necessária a implementação de *software* e *hardware* adequado para a leitura de códigos *DataMatrix*. Estes códigos são únicos e diferenciam cada caixa de medicamento produzida. Esta diretiva é muito importante para a

comunidade farmacêutica mas, por a sua implementação ser relativamente recente, o processo de leitura ainda não está afinado e ocorrem alguns erros.

Durante o meu período de estágio estive em contacto tanto com caixas que possuíam estes códigos, como com caixas que apenas tinham as informações anteriores à sua implementação. Este contacto e aprendizagem tornou-se numa oportunidade no sentido em que pude observar a adaptação da farmácia a novas situações.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos esgotados/rateados

Durante o meu período de estágio na farmácia Oliveira Ribeiro assisti a muitas dificuldades na obtenção de alguns medicamentos pelos canais de distribuição habituais. Estes casos aconteceram quando os medicamentos se encontravam esgotados ou rateados. Um exemplo muito problemático foi o Lasix[®] 40mg (furosemida) que, apesar de ter genérico disponível, é na maioria das vezes preferido pelos utentes. Este medicamento esteve esgotado durante várias semanas.

Estas situações, para além de colocarem a farmácia em cheque, prejudicam em igual medida a saúde dos doentes que ficam sem tomar medicação essencial para o controlo de certas patologias.

A via verde do medicamento destaca-se nestes casos uma vez que constitui um mecanismo de acesso a medicamentos quando não existe stock na farmácia e é apresentada uma receita médica válida. Escolhe-se o distribuidor aderente e é dada prioridade à entrega do medicamento em questão para a farmácia. No entanto, nem todos os medicamentos que são escassos estão disponíveis na via verde.

3.4.2. Receitas manuais

As receitas manuais apesar de já não serem tão comuns como as receitas eletrónicas continuam presentes no atendimento farmacêutico.

Devido em parte à minha inexperiência senti várias dificuldades no aviamento deste tipo de receitas, principalmente na compreensão da caligrafia do médico prescriptor. Como consequência da minha falta de conhecimento por vezes era difícil identificar a designação, a dose e a posologia dos fármacos prescritos. Para resolver este problema tinha de pedir o auxílio a um dos colegas ou contactar diretamente o médico prescriptor para esclarecer as dúvidas. Com o tempo estas dificuldades foram diminuindo, mas nunca cessaram.

3.4.3. Informação relativa ao preço do medicamento

Uma das características das receitas eletrónicas materializadas é a indicação do preço máximo a pagar pelo medicamento, caso o utente não opte por um medicamento mais caro. Este valor corresponde ao medicamento genérico mais caro de entre os quatro mais baratos, caso isto seja aplicável.

A maioria das receitas tem uma validade de 6 meses e a atualização de preços pelo INFARMED por vezes não é imediata pelo que, por vezes, o valor apresentado não corresponde à realidade.

Estas incorreções levam à desconfiança de certos utentes, o que descredibiliza o farmacêutico e dificulta o atendimento.

3.4.4. Desconfiança relativa a genéricos

Ainda existe muita falta de conhecimento por parte da população acerca dos medicamentos genéricos. Existem dúvidas se estes medicamentos são mesmo equivalentes aos medicamentos de marca e se apresentam a mesma segurança.

Quando presente a estas questões tentava transmitir ao utente que o controlo relativamente aos medicamentos genéricos era tão rigoroso como o efetuado aos medicamentos de marca e que o princípio ativo era sempre igual, pelo que o efeito seria sempre o mesmo.

Mesmo assim, algumas pessoas não conseguiam entender e associavam a eficácia do medicamento ao preço acabando por selecionar os medicamentos de marca.

4. Casos Práticos

Durante o meu percurso de estágio existiram certas situações que se destacaram, quer relacionadas com receitas de MSRM como com a necessidade de aconselhamento farmacêutico. Como exemplos vou apresentar dois casos.

4.1. Caso Prático I

Uma utente jovem apresenta uma receita manual de amoxicilina 875mg + ácido clavulânico 125mg^[5] e paracetamol 1000mg^[6] que, pelo que percebi após uma curta conversa, se devia a uma infeção dentária.

Na farmácia Oliveira Ribeiro foi-me sempre incutido o hábito de que sempre que apresentada uma prescrição de antibiótico haviam duas perguntas fundamentais para um bom

atendimento. Em primeiro lugar, perguntar se existe alguma alergia conhecida a algum antibiótico, uma vez que mesmo que o utente não seja alérgico ao medicamento da prescrição o poderá ser a outro do mesmo grupo. Só caso a resposta seja negativa, como foi o caso, é que se pode proceder à dispensa.

Outro pormenor a considerar aquando a toma de um antibiótico são os possíveis efeitos secundários para o organismo, tais como perturbações gastrointestinais (diarreia, dor abdominal). Por este motivo, é aconselhável tomar um reforço da flora intestinal com um suplemento como o UL-250^[7]. Este suplemento é constituído *Saccharomyces boulardii* e encontra-se indicado tanto no tratamento sintomático da diarreia aguda como na prevenção de diarreia provocada pela toma de antibióticos. Após este aconselhamento a utente referiu que da última vez que tomara antibiótico teve perturbações gastrointestinais e que por essa razão iria levar, juntamente com os medicamentos prescritos, o suplemento.

4.2. Caso Prático 2

Um utente queixa-se de uma pequena verruga na mão que já tem há alguns meses e que acaba por ser incomodativa aquando o seu trabalho no campo. Pede, então, uma solução para este problema.

Em primeiro lugar questioneei o senhor acerca de possíveis problemas de saúde, nomeadamente se teria algum problema de pele, ao que me foi respondido que a única patologia de que sofria era uma ligeira hipertensão, mas que ainda estava a tentar controlar a questão com medidas não farmacológicas.

Perante esta informação aconselho Calicida Indiano^[8], uma solução cutânea indicada para o tratamento de pequenas verrugas e calosidades. Esta solução cutânea é composta por ácido salicílico (193mg/ml) e Ácido Láctico (232mg/ml) que, nestas concentrações apresentam características queratolíticas. Indico que deve utilizar este produto uma vez por dia colocando com a ajuda do aplicador uma pequena camada apenas sobre a verruga até ao desaparecimento total da mesma. Como esta solução é um pouco agressiva para a pele não afetada aconselhei o utente a colocar um creme gordo em volta da verruga para proteção da área envolvente.

5. Considerações Finais

O término deste estágio representa mais um passo em direção da conclusão da minha formação enquanto estudante da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Correu dentro do esperado e permitiu colocar em prática o que foi aprendido ao longo do curso. Constituiu uma aprendizagem completa, não só complementar à proposta durante o

Mestrado, mas também disponibilizando informações novas e conhecimentos que serão de extrema utilidade para o meu futuro no exercer da função de farmacêutico. O contacto direto com os utentes salienta-se dentro deste período uma vez que considero que cada atendimento tem de se personalizado e a nossa capacidade de o fazer só consegue ser trabalhada com a experiência.

O tempo disponibilizado para o estágio é apropriado e permitiu, ao longo do tempo, que me tornasse mais confiante sobre as minhas capacidades, a importância da área e da minha função como farmacêutica, e também sobre o efeito positivo que é possível ter nos utentes quando exercemos a nossa função corretamente. O único pormenor que mudaria neste meu percurso de estagiário seria o tempo passado no atendimento que penso ter sido um pouco curto. O estágio na farmácia Oliveira Ribeiro deu-me a possibilidade de superar as minhas inseguranças e dúvidas latentes durante o curso, e por essa razão agradeço aos trabalhadores da farmácia e a todos os envolvidos.

6. Referências Bibliográficas

[1] GLINTT – **Robótica**. [Consultado a 3 de março de 2019] Disponível na internet em <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/PhysicalDesignAutomation/AutomacaoeLogistica/Paginas/Rob%C3%B3tica.aspx>

[2] MENDES AP (2016) **E publicação: Escabiose-Tratar eficazmente e controlar a transmissão**. Centro de Informação do Medicamento

[3] **Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto**. [Consultado a 16 de março de 2019] Disponível na internet em <https://dre.pt/pesquisa/-/search/641148/details/maximized>

[4] **Directiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 8 de Junho de 2011**. [Consultado a 19 de março de 2019] Disponível na internet em https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_pt.pdf

[5] **Folheto Informativo do medicamento Amoxicilina e Ácido Clavulânico ratiopharm 875 mg/125 mg**. [Consultado a 17 de março de 2019] Disponível na internet em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=31849&tipo_doc=fi

[6] **Folheto informativo do medicamento Paracetamol PHARMAKERN 1000 mg**. [Consultado a 17 de março de 2019] Disponível na internet em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=45305&tipo_doc=fi

[7] **Folheto informativo do suplemento UL-250, 250 mg, Cápsulas**. [Consultado a 17 de março de 2019] Disponível na internet em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8813&tipo_doc=fi

[8] **Folheto informativo do Calicida Indiano (Ácido Salicílico 193 mg/ml + Ácido Láctico 232 mg/ml), Solução cutânea**. [Consultado a 7 de abril de 2019] Disponível na internet em http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1373&tipo_doc=fi

7. Anexos

Anexo I

Ficha de Preparação de um Manipulado.

FARMÁCIA Oliveira Ribeiro
Farmácia da Universidade de Coimbra
Rua da Universidade nº 874 - 3004-517 Coimbra
Tel. 231 980 100 Fax. 231 980 102

FICHA DE PREPARAÇÃO

Medicamento: Vaselina com Emolife a 1% (Branco)

Teor em substância(s) activa(s): 100 g (mL ou unidades) contém 6 g (mL) de Emolife

Forma Farmacéutica: Pomada

Data de Preparação: 29-03-2019 Número do Lote: 203119

Quantidade a preparar: 400g

Matérias-primas	Lote nº	Origem	Farmacopéia	Quantidade para 100g (mL ou unidades)	Quantidade calculada	Quantidade pesada	Rubrica Operador e Data	Rubrica Supervisor e Data
Vaselina sólida	11021	Alconica Medicines		94g	376g	272g	Jukb 29.03.19	Jukb 29.03.19
Vaselina sólida	11021	Alconica Medicines		94g	376g	104g	Jukb 29.03.19	Jukb 29.03.19
Emolife	11021	Alconica Medicines		6g	24g	21,01g	Jukb 29.03.19	Jukb 29.03.19

Preparação

1. Pesagem da quantidade de emolife necessariamente em balança analítica.
2. Trituração do vaselina em almofariz de porcelana até obtenção de um pó muito fino.
3. Dissolução do pó de emolife numa porção de vaselina, previamente pesada.
4. Homogeneização e esatização do pó com a vaselina, adicionando as partes a vaselina até obter uma mistura homogénea.
5. Passagem da pomada, ainda.
6. Acondicionamento da pomada.

7.
 8.
 9.

Rubrica do Preparador Técnico:

Data: 29/03/19

11.	
12.	
13.	
14.	
15.	
16.	

Aparelhagem Usada:
Balança Analítica e placa
Hósteril de passagem
Espátula
Balança Analítica
Almofariz e placa
Hósteril de passagem
Fórmula de acondicionamento

Embalagem

Tipo de Embalagem: Unigalve

Capacidade do recipiente: 500

Material de Embalagem	Nº do Lote	Origem
Plástico Opaco Branco		Alconica Medicines

Prazo de Utilização e Condições de Conservação

Condições de Conservação:
Humidade em lugar fresco e seco, à temperatura ambiente.

Operador: Jukb

Prazo de Utilização:
6 meses após obtenção.

Operador: Jukb

Rubrica do Preparador Técnico:

Data: 29/03/19

Anexo 2

Panfletos realizados no âmbito da promoção do Rastreio de Colesterol e utilização de vestuário indicado para as temperaturas mais elevadas.

O que é o colesterol?

O colesterol é uma gordura muitas vezes vista como prejudicial e que ameaça a saúde do sistema cardiovascular.

Quando dentro dos limites aconselháveis o colesterol é fundamental para a produção de vitamina D, que regula a absorção de cálcio e do humor, de ácidos biliares, que auxiliam a digestão, e na produção de diversas hormonas. Tem também uma importante função estrutural, encontrando-se presente nas membranas de todas as nossas células.

O colesterol é produzido pelo nosso organismo e deve também ser obtido através da alimentação, numa dose máxima de 300mg/dia.

O problema começa quando os níveis de colesterol se encontram elevados. Estima-se que **dois terços** da população adulta portuguesa têm o colesterol elevado.

COLESTEROL

A **alimentação** no controlo da Hipercolesterolemia



239 609 302
Aberta todos os dias das 08h30 às 20h30

Oliveira Ribeiro
FARMÁCIA

Estagiária Juliana Ribeiro
MICF - FFUC

Oliveira Ribeiro
FARMÁCIA

VALORES DO COLESTEROL

COLESTEROL MAU

Em excesso, podem acumular-se nas paredes dos vasos sanguíneos e desenvolver um processo inflamatório.

LDL

<115mg/dl

COLESTEROL BOM

Transportam o colesterol presente nos vasos novamente para o fígado, desta vez para ser eliminado.

HDL

>35mg/dl (homens)

>45mg/dl (mulheres)

COLESTEROL TOTAL

<190mg/dl

*Para doentes de risco (com patologias cardiovasculares, diabetes ou insuficiência renal) os valores de LDL, HDL e colesterol total mudam para **100mg/dl**, **40mg/dl** e **175mg/dl**, respetivamente.

Quando o colesterol mau e total se encontram elevados, aumenta o risco da sua deposição na parede dos vasos sanguíneos provocando a chamada **aterosclerose**. Este processo aumenta a rigidez dos vasos e diminui o seu calibre originando hipertensão, insuficiência cardíaca, angina de peito, enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e trombos.

Se, por um lado, existem fatores de risco incontornáveis, como a hereditariedade e o aumento da idade, existem outros associados a estilo de vida, como hábitos tabágicos, sedentarismo e má alimentação.

ALIMENTAÇÃO

Alimentos aconselhados

- Carnes Brancas (Frango, pato, etc.) exceptuando a pele.
- O peixe é muito aconselhado sobretudo peixes gordos, como a Sardinha, Salmão, Atum, etc.
- Pão e Tostas.
- Batatas, massas, arroz, legumes secos, farinha.
- 1 ovo por semana. (Clara de ovo pode ser consumida sempre que desejar)
- Todos os legumes verdes.
- Leite magro, líquido ou em pó.
- Iogurte natural e queijos frescos com 0% a 20% de gordura.
- Todos os frutos frescos, crus ou cozidos sem açúcar. Nozes, avelãs sem abusos.
- Adoçantes substitutos do açúcar.
- Gorduras polinsaturadas como o azeite.
- Água, Café e chá fracos, Sumo de frutos frescos.

Alimentos desaconselhados

- Carnes Vermelhas (bife de vaca, carne de porco, sendo especialmente desaconselhados as carnes de carneiro, porco e cordeiro), Charcutaria, enchidos e presuntos, Visceras.
- Alimentos comprados feitos.
- Mariscos (caranguejo, camarão, etc.)
- Bolos.
- Leites, queijos e iogurtes gordos e com adição de açúcares.
- Frutos em calda.
- Açúcar e todos os produtos açucarados.
- Óleos de origem animal.
- Todo o tipo de molhos.
- Bebidas alcoólicas.

Por vezes as medidas não farmacológicas como a alimentação e o exercício físico não são suficientes para corrigir a hipercolesterolemia e é necessário aliar medidas farmacológicas. Neste caso é necessário consultar um médico e esclarecer todas as suas dúvidas com profissionais de saúde competentes, tais como o seu **farmacêutico**.





Cada vez mais os problemas ambientais são uma constante, sendo extremamente necessário cada um de nós desenvolver uma consciência ecológica e hábitos de consumo saudáveis. Outro ponto que não devemos descurar é a nossa própria proteção contra os efeitos nocivos da poluição, tais como as alterações climáticas.

O VESTUÁRIO É UMA FERRAMENTA FUNDAMENTAL !!!

VESTUÁRIO

Sustentabilidade
Proteção
Comodidade
Estilo

A sua farmácia compromete-se a ajudá-lo a proteger-se, sempre com estilo e consciência ecológica



Oliveira Ribeiro
— FARMÁCIA —

339 609 302

Aberta todos os dias das
08h30 às 20h30



Oliveira Ribeiro
— FARMÁCIA —





Proteção

Com o aquecimento global as temperaturas são cada vez mais extremas e os raios solares cada vez mais nocivos. O nosso vestuário deve ser um aliado, principalmente nos dias de calor que se avizinham, aliado aos cuidados fundamentais como a ingestão de água e uso diário de protetor solar.

É imprescindível para uma proteção completa o uso de chapéu aquando da necessidade de exposição solar no horário de maior incidência de radiação ultravioleta (11h-17h). Outra dica é a utilização de roupa clara (cores claras refletem a luz solar enquanto que as cores escuras a absorvem) e tecidos leves, como o linho e algodão, para baixar a temperatura corporal.

Sustentabilidade

A indústria do vestuário é das que mais contribui para a poluição do nosso planeta.

Felizmente já existem empresas ecológicamente conscientes e que procuram utilizar materiais e formas de fabrico mais sustentáveis, tais como a utilização de fibras recicladas e redução do consumo de água na confeção do vestuário. Desta forma, é possível reduzir a sua pegada ecológica.

Comodidade

Estilo

Igualmente importante é sentirmo-nos bem com o que vestimos. O conforto, o pragmatismo e o efeito visual das nossas roupas influenciam bastante o nosso humor e a nossa autoestima.

PARA SERMOS FELIZES TODOS OS ASPETOS CONTAM !



Dentro destas empresas destacam-se algumas como a H&M, C&A, Melissa, Benetton. As marcas portuguesas estão cada vez mais a adotar esta posição, sendo exemplos Balluta, Couve, Isto, Jinja.

Como CONSUMIDORES, todos temos a obrigação de nos tornar mais conscientes e fazer escolhas ecológicas no que diz respeito a vestuário, não esquecendo a importância que este tem no nosso bem-estar e saúde.

Relatório de Estágio em Distribuição Grossista de Medicamentos

EMPIFARMA – Produtos Farmacêuticos, S.A.

Orientado pela:
Dra. Daniela Almeida

Lista de Abreviaturas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

CNP – Código Nacional de Produto

DT – Diretora Técnica

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

PES – Procedimentos Escritos de Suporte

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

Resumo

Com o objetivo de complementar aquilo que foi aprendido e consolidado no estágio de farmácia comunitária, o estágio em distribuição grossista de medicamentos permitiu-me ter acesso a uma perspetiva auxiliar no que toca ao ciclo vital do medicamento e às questões de natureza logística e administrativa inerentes a esse ciclo.

Por si só, esta área do medicamento constitui uma vertente perfeitamente viável de emprego do farmacêutico, daí que tenha sido muito útil para colocar em prática conhecimentos direcionados diretamente ao medicamento e a todos os sistemas relacionados com a distribuição a grande escala.

Este estágio decorreu sem complicações e no presente relatório irei analisar a minha experiência como estagiária na Empifarma.

Palavras-chave: Distribuição grossista de medicamentos, Farmacêutico, Estágio.

Abstract

For the purpose of complimenting what was learnt during the communitary pharmacy internship, the internship in drug distribution allowed access to an auxiliary perspective with regards to the vital cycle of the drug, and all questions related to it, of both logistical and administrative nature.

By itself, this is a perfectly viable function for the pharmacist, and as such, the internship was very useful in putting into practical terms the knowledge related to the drug itself, and all the systems related with large scale distribution.

The intership went through without any problems and in this report I will analyze my experience as an intern at Empifarma.

Keywords: Drug distribution, Pharmacist, Internship.

1. Introdução

O circuito do medicamento até à dispensa ao utente é constituído por várias fases, sendo que a distribuição grossista de medicamentos é fundamental na ligação e comunicação entre a indústria farmacêutica e as farmácias hospitalares e comunitárias. O farmacêutico tem um papel fundamental no exercício de todas as atividades relacionadas com o medicamento, sendo que a distribuição de medicamentos constitui uma das áreas profissionais possíveis do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas.

Atualmente, na farmácia comunitária e hospitalar, é essencial uma grande quantidade e diversidade de fármacos e produtos de saúde. Para que o acesso a estes produtos seja conseguido de forma rápida e fácil é necessário recorrer a empresas de distribuição grossista, tais como a Empifarma, daí que o estágio curricular nesta empresa se torne pertinente para a formação enquanto especialista do medicamento. A adição deste estágio ao obrigatório em farmácia comunitária permite contacto com outras atividades que constituem o circuito do medicamento e um maior conhecimento do mercado de trabalho disponível enquanto farmacêutico.

Este local de estágio permite, tal como o realizado em farmácia comunitária, a passagem de vários conhecimentos adquiridos durante o percurso académico da teoria para a prática, nomeadamente de conhecimentos relacionados com assuntos regulamentares e de gestão, sendo que o próprio aconselhamento farmacêutico pode ser uma mais valia na tomada de certas decisões, como vai ser esclarecido ao longo do presente relatório.

Este relatório tem como objetivo descrever a minha experiência enquanto estagiária na Empifarma, através de uma análise SWOT, na qual serão descritas e analisadas as tarefas e atividades que desempenhei e experienciei. Esta unidade curricular decorreu de 13 de maio a 4 de julho, sob a orientação da Dra. Daniela Almeida, diretora técnica desta empresa de distribuição grossista de medicamentos.

2. A Empifarma

A Empifarma é uma empresa distribuidora grossista de medicamentos independente que opera exclusivamente no mercado ambulatorio nacional. Tem como principal objetivo ser uma empresa de excelência na distribuição farmacêutica no mercado português, focada na qualidade, inovação e eficiência.

Empifarma[®]



Figura 2 - Logotipo e fotografia do armazém da Empifarma.

O seu armazém localiza-se na zona industrial de Montemor-o-Velho, sendo neste ponto que se coordenam todas as atividades. É composta por mais de 100 colaboradores, e processa mais de 4 mil encomendas por dia. Atualmente cobre 100% do território nacional e abastece cerca de 3000 farmácias. Possui um código de conduta que reflete um conjunto de princípios com o objetivo de guiar e sustentar uma cultura ética e íntegra para todos os colaboradores da empresa.

A Empifarma encontra-se em contínua evolução e expansão, oferecendo um serviço com uma boa relação custo-qualidade focado inteiramente na satisfação das necessidades dos seus clientes.^[1]

3. Análise SWOT

Tabela 2 - Análise SWOT do estágio realizado na Empifarma.

<p>S <i>Strengths</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Papel do farmacêutico 2. Compartimentalização da empresa 3. Sistema Informático 4. Boas práticas de distribuição 5. Logística inversa 6. Consignação Vemedia
<p>W <i>Weaknesses</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pouca aplicabilidade de conhecimento científico no dia-a-dia 2. Número reduzido de farmacêuticos 3. Duração do estágio
<p>O <i>Opportunities</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Variedade de produtos 2. Interação com vários setores da empresa 3. Profissionalismo e bom ambiente
<p>T <i>Threats</i></p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Medicamentos esgotados ou com acesso limitado 2. Competências limitadas de gestão

3.1. Pontos Fortes

3.1.1. Papel do farmacêutico

A Direção Técnica de uma empresa de distribuição grossista de medicamentos deve ser sempre assegurada por um farmacêutico. Desta forma, existe uma necessidade obrigatória de competências únicas desta classe profissional relativamente às condições de armazenamento, à legislação e à conformidade dos medicamentos e produtos de saúde bem como as informações que são necessárias estes possuírem na sua embalagem. Outra função fundamental do farmacêutico na Direção técnica na distribuição é assegurar a concretização do Sistema de qualidade.^[2]

3.1.2. Compartimentalização da empresa

A Empifarma é uma empresa de dimensão significativa por isso existe a necessidade de a dividir em vários departamentos, cada um com funções bem definidas. Existem trabalhadores responsáveis pelas compras, outros pelo apoio ao cliente e encomendas, outros pela receção de encomendas, e por aí em diante. Existem também áreas físicas delimitadas para a realização das várias tarefas como a receção de mercadoria e as várias fases do aviamento de encomendas.

Esta compartimentalização interna permite que a carga de trabalho seja fraccionada e o medicamento tenha um percurso bem delimitado dentro do armazém, sendo necessária a constante comunicação entre os vários setores para que a empresa funcione como um todo.

Para ajudar na execução de certas tarefas existem empresas subcontratadas como é o exemplo da Torrestir, responsável pela entrega de banheiras quando a farmácia ou clínica se encontra fora das rotas de distribuição da Empifarma.

3.1.3. Sistema Informático

A tecnologia é um dos aliados mais forte no funcionamento e organização da Empifarma. A utilização de sistemas informáticos especializados permite evitar possíveis erros de aviamento, otimizar o controlo e gestão de *stocks* e aumentar a rapidez e eficiência na resposta aos pedidos realizados pelo mercado farmacêutico.

Os sistemas com que tive mais contacto durante o meu estágio foram o sistema *Knapp* e o *Primavera Executive*. As minhas tarefas diárias incluíam a correção da nomenclatura de produtos e medicamentos pertencentes ao *stock* da Empifarma e a avaliação e análise de novos produtos e medicamentos. Sempre que existia alguma dúvida como, por exemplo, relativamente à marcação CE de dispositivos médicos era necessário localizar esses produtos

no armazém. Com o CNP ou código interno do produto, recolhido no *Primavera*, era possível com o auxílio do sistema *Knapp* determinar a sua localização exata. Aqui é visível a interação entre os diferentes *softwares*. No entanto, estes sistemas não eram únicos, existindo outros que facilitam as tarefas diárias e rotineiras de todos os trabalhadores desta empresa de distribuição.

Com a nova “Diretiva dos Medicamentos Falsificados”^[3] a adaptação dos sistemas informáticos da empresa foi bastante importante. Os códigos *DataMatrix* são únicos e diferenciam cada caixa de medicamento produzida. Esta diretiva torna-se fundamental para a rastreabilidade de medicamentos, principalmente num local com tanta quantidade como a Empifarma. Esta adaptação não foi fácil, existindo inicialmente alguns erros na leitura. A participação do departamento de informática foi indispensável neste processo.

3.1.4. Boas práticas de distribuição

Existe a necessidade contínua de manter um sistema de qualidade eficiente e adequado em todas as empresas. Na distribuição grossista de medicamentos esta necessidade destaca-se pela natureza dos produtos intervenientes.

A primeira atividade durante o estágio na Empifarma, indicada pela Dra. Daniela Almeida, foi a consulta e análise das *Boas práticas de distribuição de medicamentos de uso humano e de medicamentos veterinários*. Apesar de não ser o meu primeiro contacto com este documento esta análise inicial permitiu-me lembrar e criar uma ideia geral de quais os cuidados a ter neste tipo de exercício por todos os intervenientes na distribuição de medicamentos e produtos de saúde.

Para a certificação do cumprimento das regras de qualidade existem procedimentos escritos de suporte (PES) para as diversas etapas do circuito dos produtos, elaborados pelo departamento de Qualidade e Processos e aprovados pela Direção Técnica. Durante todo o meu período de estágio foi perceptível o cuidado com o cumprimento das boas práticas de distribuição grossista.

3.1.5. Logística inversa

O percurso do medicamento entre as farmácias e as empresas de distribuição grossista de medicamentos não é unilateral.

Existem vários motivos pelos quais o medicamento pode ser devolvido à Empifarma: podem estar danificados ou não conformes quando chegam à farmácia, podem acontecer enganos nos pedidos, o prazo de validade pode expirar, o INFARMED ou o detentor de AIM

pode emitir circulares de recolha. O envio destas circulares de recolha para os clientes da Empifarma é uma das responsabilidades da Direção Técnica.

O departamento de devoluções é responsável pela organização e resolução destas situações. O serviço de apoio ao cliente também tem uma grande importância no esclarecimento de dúvidas das farmácias. Existem muitas exigências por parte das indústrias para a aceitação dos produtos devolvidos pelas farmácias, daí que exista bastante cuidado por parte do departamento das devoluções para que todo o procedimento seja efetuado de forma correta e que todos os intervenientes fiquem satisfeitos com a resolução deste tipo de situações.

3.1.6. Consignação Vemedia

A Vemedia é uma empresa de produtos de saúde, na sua grande maioria de MNSRM como os da marca Valdispert. A Vemedia tem na Empifarma o principal armazém dos seus produtos em Portugal. Estes produtos e medicamentos são depois entregues aos outros armazenistas responsáveis pela distribuição grossista de medicamentos pela Empifarma. Esta associação traz muitas vantagens uma vez que os produtos da Vemedia têm de passar obrigatoriamente pela Empifarma, permitindo que esta recolha sempre lucro deste armazenamento e distribuição.

Os medicamentos e produtos da Vemedia têm um procedimento específico escrito que deve ser sempre respeitado. A comunicação entre a DT da Vemedia e a DT da Empifarma é constante e muito importante para o bom funcionamento desta consignação.

3.2. Pontos Fracos

3.2.1. Pouca aplicabilidade de conhecimento científico no dia-a-dia

Apesar da Direção Técnica da Empifarma ser assegurada por uma farmacêutica os conhecimentos científicos adquiridos durante o curso, nomeadamente de farmacologia, são pouco aplicados. Pelo contrário, competências relacionadas com assuntos regulamentares do medicamento e gestão são bastante necessárias, sendo ambas exploradas durante o curso, mas não em quantidade suficiente, na minha opinião. Assim, inicialmente o acompanhamento das funções desempenhadas pela DT revelou-se um pouco complexo, mas com a continuidade consegui compreender qual o seu papel e responsabilidades na distribuição grossista de medicamentos.

3.2.2. Número reduzido de farmacêuticos

Na Empifarma o único cargo que necessita de ser preenchido por um farmacêutico, enquanto empresa de distribuição grossista de medicamentos, é o de Diretor Técnico. Apesar da Dra. Daniela Almeida não ser a única farmacêutica, o número de pessoas com este curso é bastante reduzido.

Na minha opinião a quantidade de tarefas que caem sobre a DT é muito elevada daí que algumas delas sejam delegadas por outros trabalhadores. Um maior número de farmacêuticos, especialistas d medicamento e produtos de saúde e na legislação relacionada com estes, permitiria o melhor funcionamento da empresa e levaria a uma redução da carga de trabalho da Direção Técnica.

3.2.3. Duração do estágio

O estágio em distribuição grossista de medicamentos foi significativamente mais curto que o de farmácia comunitária, apenas comum número mínimo de horas delimitado – 240h. Como se trata de um estágio opcional e complementar ao de farmácia comunitária, torna-se complicado estender a duração por muito mais tempo, uma vez que só um semestre é dedicado à execução dos estágios e documento único.

Um ajuste do tempo destinado ao estágio durante o plano curricular do MICF seria benéfico para que cada estudante pudesse ter a oportunidade de passar por diferentes locais onde o farmacêutico é um interveniente. Com esta margem de tempo superior seria possível aumentar a duração de cada um dos estágios permitindo ganhar competências que só podem ser desenvolvidas com o tempo e com a experiência.

3.3. Oportunidades

3.3.1. Variedade de produtos

A Empifarma é uma empresa de distribuição grossista de uma dimensão considerável, por isso tem bastantes produtos de saúde e medicamentos.

Uma das atividades mais importantes que realizei foi a análise, registo e correção de nomenclatura de todos os novos produtos que entravam para o *stock* do armazém. Com esta tarefa passaram-me inúmeros produtos pelas mãos: medicamentos que desconhecia, produtos de puericultura com os quais estava pouco familiarizada, novos suplementos alimentares, entre outros. Esta constante descoberta permitiu-me alargar os conhecimentos que adquirira em farmácia comunitária.

3.3.2. Interação com vários setores da empresa

Como descrito anteriormente (ponto 3.1.2.) existe uma compartimentalização da empresa em vários setores.

Durante a primeira semana do meu estágio passei pelas várias secções do armazém percebendo, desta forma, como se processa o percurso dos medicamentos e produtos de saúde numa empresa de distribuição grossista, desde a receção até à expedição de encomendas. Para além desta passagem física por vários setores foram-me disponibilizados os PES definidos para cada tarefa, elaborados pelo departamento de Qualidade e Processos e aprovados pela Direção Técnica.

Posteriormente, o meu estágio focou-se mais em tarefas específicas da Direção Técnica, nomeadamente na atualização de nomenclaturas no sistema informático *Primavera* e verificação da conformidade de novos medicamentos e produtos de saúde. Para além destas tarefas diárias ia observando outras situações em que era necessário, muitas das vezes, recorrer a outros trabalhadores, como os responsáveis pela gestão de stocks ou os responsáveis pela manutenção informática.

3.3.3. Profissionalismo e bom ambiente

Em todos os setores por onde passei durante o meu período de estágio na Empifarma existiu um nível de profissionalismo fora de série.

Apesar de nos armazéns a maioria das pessoas ter baixas habilitações, o esforço e o desejo de cumprir as tarefas com o maior rigor e responsabilidade possível era notório.

No escritório da Direção Técnica, onde passei a maior parte do meu estágio, a entreajuda entre os vários setores e a eficiência de todos os envolvidos em resolver as questões que surgiam destacaram-se de igual forma.

Apesar de todo este rigor e profissionalismo, o ambiente sempre foi positivo.

3.4. Ameaças

3.4.1. Medicamentos esgotados ou com acesso limitado

Tal como em farmácia comunitária, também em distribuição existe uma certa limitação em conseguir ter acesso a determinados medicamentos.

A via verde do medicamento é um mecanismo disponível na Empifarma; no entanto, nem todos os medicamentos estão disponíveis por esta via. Quando não se consegue ter acesso aos medicamentos por estarem esgotados no laboratório ou se esse acesso for restrito, a distribuição dos mesmos às farmácias é igualmente afetada levando ao seu rateio.

Estas questões fazem com que se torne complicado colmatar os deveres da distribuição grossista de medicamentos pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, que são “dispor permanentemente de medicamentos em quantidade e variedade suficientes para garantir o fornecimento adequado e contínuo do mercado geográfico relevante, de forma a garantir a satisfação das necessidades dos doentes”.^[4]

Apesar dos esforços efetuados junto dos laboratórios esta situação foge ao controlo da Empifarma, sendo que muitas vezes a única coisa a fazer é esperar que os medicamentos fiquem novamente disponíveis.

3.4.2. Competências limitadas de gestão

Apesar de existirem unidades curriculares durante o curso direcionados à gestão farmacêutica a informação acerca do funcionamento de empresas como a Empifarma é um pouco limitada, tornando difícil a adaptação dos conhecimentos ao dia-a-dia na distribuição. O funcionamento de uma empresa de distribuição grossista é muito mais complexo na prática do que na teoria. Os conhecimentos em gestão são fundamentais para o desempenho da Direção Técnica, sendo necessários para conseguir uma coordenação eficiente entre todos os compartimentos da própria empresa e dos intervenientes externos como, por exemplo, a empresa subcontratada para o transporte dos medicamentos.

4. Considerações finais

A conclusão deste estágio é o meu último passo antes da defesa da monografia e sucessiva conclusão do Mestrado Integrado em Ciência Farmacêuticas. Como tal, é um marco importante da minha carreira enquanto farmacêutica, e tendo corrido sem quaisquer dificuldades, foi uma excelente oportunidade para ter acesso a uma perspetiva diferente da função do farmacêutico, bem como a conhecimentos que poderão ser úteis no meu futuro e na minha profissão, quer trabalhando no setor da distribuição como trabalhando numa farmácia comunitária. Apesar de mais curto que o anterior, o estágio na Empifarma não deixou de ser útil e bastante proveitoso para o meu percurso académico.

Fico feliz pela oportunidade que tive de fazer um estágio complementar ao em farmácia comunitária e agradeço a simpatia e o esforço pela minha integração que senti por parte de todos aqueles com quem tive contacto. Agradeço especialmente a disponibilidade e atenção da Dra. Daniela e da Elsa que, apesar de todo o trabalho que necessitam de realizar diariamente, nunca me deixaram sentir desacompanhada neste meu percurso.

5. Referências Bibliográficas

[1] **Empifarma. Empresa.** [Consultado a 2 de junho de 2019] Disponível na internet em <https://www.empifarma.pt/site/empresa>

[2] **Portaria n.º 181/2015, de 5 de Junho** [Consultado a 17 de julho de 2019] Disponível na internet em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmaceutica-compilada/titulo-ii-enquadramento-geral-da-actividade-farmaceutica/capitulo-iii-grossistas-e-armazenistas>

[3] **Directiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 8 de Junho de 2011** [Consultado a 19 de maio de 2019] Disponível na internet em https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2011_62/dir_2011_62_pt.pdf

[4] **Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto** [Consultado a 17 de julho de 2019] Disponível na internet em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/legislacao/legislacao-farmaceutica-compilada/titulo-ii-enquadramento-geral-da-actividade-farmaceutica/capitulo-iii-grossistas-e-armazenistas>

Monografia

“Modelos *in silico* na Previsão de Toxicidade”

Orientado pela:

Professora Doutora Carla Varela

Lista de Abreviaturas

3Rs – Replacement, Refinement, Reduction

ADME – Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AUC – Área sob a Curva

DL50 – Dose Letal

DTs – Decision Trees

FN – Falso Negativo

FP – Falso Positivo

QSAR – Quantitative Structure-Activity Relationship

REACH – Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals

RFs – Random Forests

VN – Verdadeiro Negativo

VP – Verdadeiro Positivo

Resumo

A indústria farmacêutica desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do medicamento. Existem vários modelos que podem ser utilizados para determinar e prever a segurança de moléculas com atividade farmacológica. A toxicidade é uma propriedade bastante importante para a aprovação de medicamentos e apresenta relevância mesmo nas fases mais precoces do seu desenvolvimento.

Os modelos *in silico* são abordagens computacionais que permitem prever e analisar várias propriedades, inclusive a toxicidade, representando uma ferramenta extremamente útil para o design e desenvolvimento de fármacos. Estes modelos estão em constante progresso e apresentam inúmeras vantagens. Não estão, todavia, isentos de desvantagens que acabam por ser ultrapassadas pelos benefícios que trazem à indústria farmacêutica, principalmente nas fases iniciais de seleção de moléculas com potencial farmacológico. Existem vários tipos de modelos *in silico* que podem ser construídos através de técnicas de *machine learning* e que conseguem fornecer dados sobre a toxicidade dos potenciais fármacos. Por serem mais baratos e de acessível utilização, estes modelos permitem acelerar o processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. Isto contribui para a descoberta de novas soluções terapêuticas para doenças às quais ainda não foram dadas respostas adequadas.

Palavras-chaves: Modelos *in silico*, Toxicidade, *Machine learning*, QSAR, *Read-Across*, Alertas estruturais, Previsão, Novos fármacos.

Abstract

The pharmaceutical industry plays a fundamental role in the development of drugs. There are several models that can be used to determine and predict the safety of molecules with pharmacological activity. Toxicity is a fairly important criterion for the approval of future drugs and presents relevance even in the earliest phases of their development.

In silico models are computational approaches that allow the prediction and analysis of various characteristics, including toxicity, representing an extremely useful tool for the drug design and development. These models are in constant development and present numerous advantages. Yet, they also have some disadvantages that are overcome by the benefits they bring into the pharmaceutical industry, especially in the initial phases of molecule selection with pharmaceutical potential. There are several types of *in silico* models that can be constructed through *machine learning* techniques which provide data concerning the toxicity of the potential drugs. Because these models are cheaper and of accessible use, they allow the pharmaceutical industry to accelerate the discovery and development process of new drugs. This contributes to the discovery of new therapeutic solutions for diseases which have not been properly addressed yet.

Keywords: *In silico* models, Toxicity, *Machine learning*, QSAR, *Read-Across*, Structural alerts, Prediction, New drugs.

I. Introdução

A indústria farmacêutica desempenha um papel fundamental no desenvolvimento do medicamento, desde as fases mais precoces, como a descoberta de novas moléculas, até ao momento em que o medicamento pode ser comercializado nos locais apropriados e disponibilizados ao consumidor final.

O processo de descoberta de novos fármacos é bastante complexo, demora bastante tempo e é afetado por vários fatores que podem conduzir ao insucesso destas novas moléculas, como a falta de eficácia ou a presença de efeitos secundários. A toxicidade de uma molécula para o ser humano é um aspeto fundamental ao longo deste trabalho de investigação, acabando por vezes por ser um *dealbreaker* em estados iniciais, caso seja significativa. Os custos monetários deste processo são muito elevados o que acaba por limitar e impedir em muitos casos esta investigação por parte da indústria farmacêutica. Assim, revela-se de grande importância o uso de métodos cada vez mais competentes e económicos para fazer esta avaliação antecipada da toxicidade. (WADOOD A, *et al.*, 2013) (SEGALL MD, BARBER C, 2014)

Existem vários métodos utilizados para avaliar a segurança e toxicidade de um medicamento. Os principais são: modelos *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* e modelos *in silico*, todos eles com características únicas e com aspetos positivos e negativos que vão ser indicados nesta monografia.

Os modelos *in silico* são abordagens computacionais que têm assumido especial relevância nas últimas décadas, permitindo tornar a previsão da toxicidade de uma molécula de uma forma mais rápida, mais eficiente e com menos custos para a indústria. Esta previsão é importante nas fases mais iniciais do processo de descoberta de novos fármacos. Para que haja uma melhor compreensão da pertinência da utilização dos modelos *in silico* é necessário ter uma noção das diferentes fases deste processo. (DHANYA S, *et al.*, 2018) (WADOOD A, *et al.*, 2013)

O objetivo desta monografia é realizar uma análise mais profunda sobre este tipo em particular de modelo, o modelo *in silico*. Em primeiro lugar será definido em que consiste bem como as suas utilizações mais comuns. De seguida, serão apresentados e caracterizados os diferentes tipos de modelos *in silico* mais utilizados na atualidade. O processo de construção de um modelo *in silico* é também uma informação relevante pelo que este também irá ser abordado, passo a passo, nesta monografia. Este tipo de abordagem computacional tem vários usos, podendo ser utilizada não só para prever a toxicidade num organismo ou órgão, mas também no próprio ambiente. Assim, como exemplos da aplicação de modelos *in silico* vão ser

abordados o caso da hepatotoxicidade e o da ecotoxicidade. Tal como os outros modelos referidos, os modelos *in silico* apresentam vantagens e desvantagens, que serão devidamente discutidas. Posteriormente será analisada a regulamentação e os protocolos disponíveis para a orientação das empresas que recorrem a este tipo de modelos. Por último, tratando-se de uma ferramenta relativamente recente, serão abordadas as perspetivas futuras para a utilização de métodos *in silico*, nomeadamente no que diz respeito à toxicidade de fármacos. O estudo de todos estes aspetos vai permitir retirar uma conclusão relativamente aos modelos *in silico* e à sua utilização no auxílio da previsão de toxicidade no processo de descoberta de novos medicamentos.

2. Descoberta de novos fármacos e importância da previsão da toxicidade

Da descoberta de um novo fármaco à sua dispensa ao utente existem várias fases que são necessárias considerar para entender melhor o percurso do medicamento, as suas exigências, bem como a necessidade e importância da previsão de vários fatores, desde o custo monetário da investigação e seleção de moléculas à previsão de efeitos farmacológicos, secundários e outras propriedades, como a toxicidade. (WADOOD A, *et al.*, 2013)

O processo divide-se em três fases fundamentais que, apesar de terem uma ordem lógica, não são estáticas e muitas vezes acabam por se sobrepor. A primeira fase consiste na descoberta do fármaco, onde são escolhidas as moléculas com potencial farmacológico de um grande número de moléculas. Nesta altura, as moléculas com potencial selecionadas também denominadas de *lead compounds* são submetidas a diversos estudos. É nesta fase inicial que os modelos *in silico* apresentam maior importância, permitindo chegar a diversas conclusões e armazenar um grande conjunto de dados. Segue-se o desenvolvimento pré-clínico durante o qual são realizados vários estudos *in vitro* e *in vivo* em não humanos, recorrendo a variados métodos, como por exemplo estudos de segurança, farmacocinética e de formulação. O desenvolvimento clínico, ensaios *in vivo* em humanos, é a fase seguinte, e nesta o potencial fármaco é testado relativamente a parâmetros como a eficácia, efeitos adversos e, novamente, problemas de segurança. Este processo de descoberta de novos fármacos encontra-se esquematizado na Figura 3. (DALE MM, *et al.*, 2011) (DHANYA S, *et al.*, 2018)

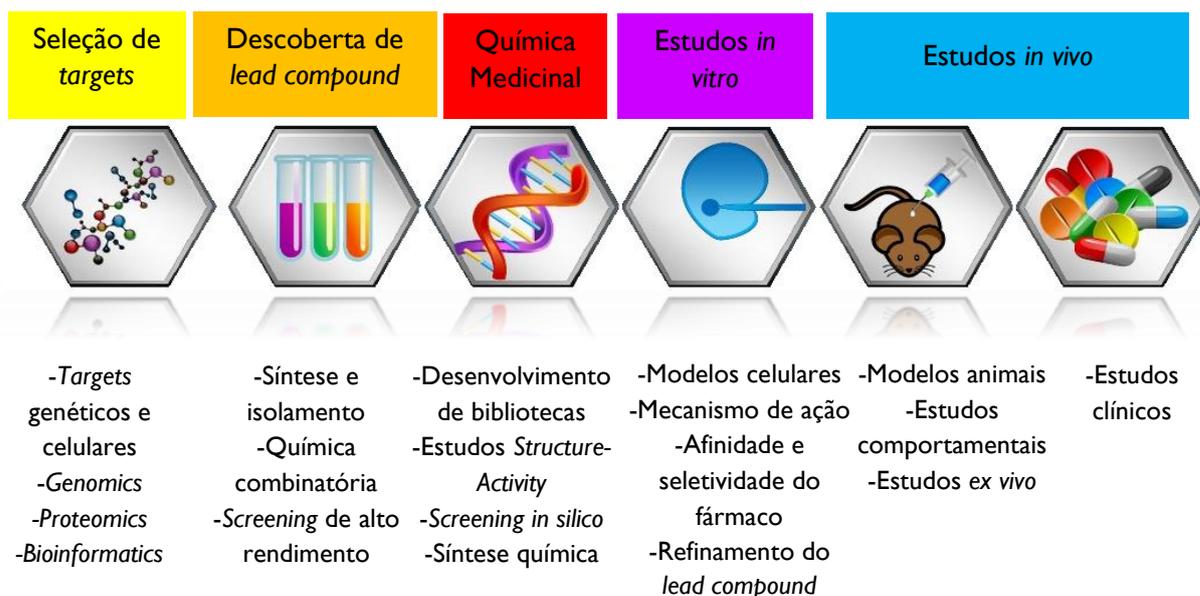


Figura 3 – Representação esquemática do processo de descoberta de novos fármacos. (Adaptado de DHANYA S, *et al.*, 2018)

Em relação aos ensaios clínicos, estes dividem-se ainda em três fases, com características específicas:

- Fase I – Ensaio clínicos de pequena escala em indivíduos saudáveis (20-80) com o principal objetivo de detetar potenciais perigos, avaliar a tolerabilidade, analisar as propriedades farmacocinéticas e as propriedades farmacodinâmicas.

- Fase II – Ensaio clínicos de pequena escala em doentes (20-300) para determinação da dosagem a utilizar na fase seguinte, assim como a eficácia e as propriedades toxicológicas e de segurança a longo prazo. Esta fase é a mais propensa à falha deste processo, nomeadamente devido à falta de eficácia ou a efeitos tóxicos inesperados.

- Fase III – Ensaio clínicos de grande escala em doentes (300-3000) com o objetivo de comparar com outros fármacos com ação terapêutica semelhante. Nesta fase, cada vez mais aparecerem análises farmacoeconómicas em que se avaliam os benefícios clínicos em conjugação com os custos económicos do medicamento. Esta avaliação surge em parte porque este tipo de ensaios são os mais demorados, exigentes e dispendiosos. (THORAT SB, *et al.*, 2010) (WERMUTH CG, 2003)

No final dos ensaios clínicos segue-se a submissão do conjunto de resultados e informações às autoridades regulamentares responsáveis pela autorização de introdução no mercado. Após a comercialização do fármaco existe um acompanhamento obrigatório de

forma a detetar efeitos adversos raros ou tardios, pelo que a AIM (Autorização de Introdução no Mercado) está sempre sujeita a possíveis alterações. (DALE MM, *et al.*, 2011)

O processo do desenvolvimento de um novo fármaco pode ser interrompido em várias fases e por vários motivos. Por vezes, nas fases pré-clínicas, os estudos não são completamente conclusivos, sendo que em alguns fármacos o desenvolvimento só é interrompido na fase dos ensaios clínicos. Dentro dos fatores que podem levar a esta decisão, a toxicidade e a falta de eficácia da molécula são os que mais se destacam, como observado na Figura 4. (SCHUSTER D, *et al.*, 2005)

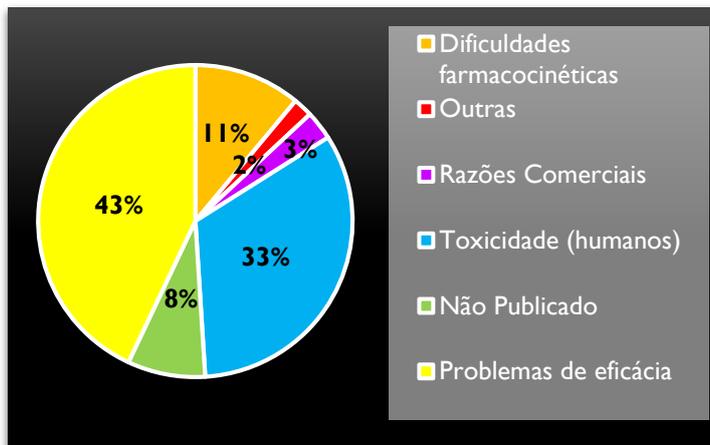


Figura 4 – Razões para a interrupção do desenvolvimento de um fármaco, nas fases I-III, $n=73$. (Adaptado de SCHUSTER D, *et al.*, 2005).

A avaliação da toxicidade é fundamental para o desenvolvimento e aprovação de novos fármacos. Quanto mais cedo forem retiradas conclusões melhor será para todo o processo, uma vez que quando os fármacos são sujeitos aos ensaios clínicos já têm de ter a segurança comprovada, para além dos benefícios monetários que esta triagem precoce traz ao desenvolvimento de um novo fármaco. (WU Y, WANG G, 2018) (SEGALL MD, BARBER C, 2014)

A toxicidade de um fármaco pode ser analisada com recurso a vários contextos (Anexo I). No geral é caracterizada pela sua capacidade de causar efeitos adversos a um organismo e depende não só da identidade da substância, mas também da quantidade a que o organismo é exposto. Pode ser aguda, se for detetada nas primeiras 24 horas após a exposição, ou crónica, se a sua manifestação ocorrer apenas após exposições consecutivas. Outro conceito que se relaciona com a toxicidade de um fármaco é a dose letal média (DL50), expressa em mg de substância por kg de massa corporal, que se define como a dose de uma substância que provoca a morte de 50% de uma população. A dose letal é inversamente proporcional à sua toxicidade, ou seja, quanto menor for a dose letal, maior será a toxicidade da substância. Assim, todas as substâncias e, conseqüentemente, todos os fármacos ou potenciais fármacos podem ser tóxicos, dependendo da dose. Quando fazem estudos relacionados com a

segurança de fármacos, a dose a considerar será aquela relevante para a finalidade terapêutica. (GUENGERICH FP, 2011) (ERHIRHIE EO, *et al.*, 2018)

Para além da variação da toxicidade com a dose, existem indivíduos mais suscetíveis aos efeitos adversos dos fármacos, com fatores de risco, como excesso de peso, baixo metabolismo, interações medicamentosas, entre muitos outros. É por este motivo que, mesmo posteriormente à AIM de um medicamento, possam ser descobertas novas informações acerca da sua segurança e toxicidade. Assim, é possível entender que a toxicidade de um fármaco não depende apenas das suas características intrínsecas, mas também das diferenças interindividuais da população a que é administrado. (HWANG TJ, *et al.*, 2016) Um medicamento muito comum na nossa sociedade, com AIM e com toxicidade variável de acordo com a dose é o acetaminofeno, mais conhecido por paracetamol. No entanto, estima-se que este seja responsável por 40% a 70% dos casos de falência hepática aguda no Reino Unido e Europa. (LEE WM, 2017) O metabolismo deste fármaco ocorre no fígado, enquanto que a sua excreção é via renal. (MCGILL MR, JAESCHKE H, 2013) Já são conhecidos os efeitos tóxicos no fígado (hepatotoxicidade), mesmo em doses reduzidas, quando existem fatores de risco como história de doença hepática, alcoolismo, interações medicamentosas (administração concomitante com indutores de enzimas hepáticas) ou até malnutrição, que assim interferem com a metabolização do fármaco. No entanto, existem casos de que, mesmo dentro da margem terapêutica recomendada, se tenha desenvolvido hepatotoxicidade, o que vem demonstrar a necessidade de controlar a toxicidade e a segurança de um fármaco durante todo o seu ciclo de vida. (GING P, *et al.*, 2016)

Como é possível verificar, a toxicidade de um fármaco é uma problemática constante durante todo o desenvolvimento de um medicamento. Assim, justifica-se o desenvolvimento de novos métodos que permitam fazer a previsão desta propriedade o mais atempadamente possível, evitando gastos desnecessários e garantindo os maiores níveis de segurança possíveis para o utilizador final.

3. Modelos de previsão

Existem vários tipos de modelos utilizados na previsão da toxicidade que são utilizados nas várias fases de descoberta e desenvolvimento de fármacos, sendo que todos eles apresentam tanto vantagens como limitações.

Os modelos *in vivo* são utilizados nas situações em que a experimentação relativamente às propriedades toxicológicas se processa num organismo intacto e, desse modo, dentro de parâmetros fisiológicos específicos. Tanto os testes com recurso a animais como os ensaios

clínicos integram esta designação e a avaliação dos efeitos adversos é normalmente efetuada com recurso a uso de biomarcadores de diferentes naturezas, como bioquímicos, hematológicos, histológicos, entre outros. A análise destes biomarcadores pode ser efetuada diretamente no organismo teste, como por exemplo a medição da pressão arterial, ou pode ser realizada com recurso a amostras retiradas desse organismo, como sangue ou tecidos. Quando as amostras são extraídas do organismo, após este ter sofrido a ação do fármaco, esta avaliação integra numa nova categoria, a análise *ex vivo*. (BLAAUBOER BJ, 2017)

Quando a experiência utiliza como recurso modelos *in vitro*, isto significa que as propriedades ou interações toxicológicas são avaliadas num sistema *in vitro*, isto é, num ambiente controlado, fora de um organismo intacto. Este tipo de modelo é utilizado muitas vezes como base para estratégias integradas que envolvem modelos computacionais, uma vez que permite uma análise inicial relativamente à concentração-resposta e os primeiros dados sobre ADME. (BLAAUBOER BJ, 2017) (GROOTHUIS FA, *et al.*, 2015)

Para a melhor compreensão das diferenças dos modelos *in vitro* e *in vivo* poderá ser benéfico o exemplo seguinte: é efetuado o tratamento de animais com um fármaco indutor das enzimas do citocromo P450, seguido do isolamento dos seus hepatócitos. Está aqui ilustrado tanto um modelo *in vivo* com o tratamento dos animais, como um modelo *in vitro* com o isolamento dos hepatócitos e efeito do fármaco nessas células. Muitas vezes confunde-se o termo *ex vivo* com o termo *in vitro*. O que os distingue é o momento em que as células reagiram ao fármaco ou potencial fármaco a ser testado: se o organismo estiver intacto aquando a administração do fármaco e a análise for feita após a extração das células, considera-se este modelo *ex vivo*; se primeiro for efetuado o isolamento das células do organismo e só depois a análise do efeito do fármaco nesse material então considera-se um modelo *in vitro*. (BLAAUBOER BJ, 2015) (BLAAUBOER BJ, 2017)

Nos estudos relativos à toxicidade, não há dúvidas que os melhores resultados para a utilização de fármacos em humanos são produzidos a partir de ensaios em humanos uma vez que a extrapolação de informação interespécie pode não ser a mais viável. No entanto, antes de se realizarem os ensaios clínicos em humanos é sempre necessário recorrer a ensaios em animais. Os modelos *in vivo* são os mais fidedignos mas também são os que levantam mais questões éticas e os menos apropriados para a seleção inicial de moléculas com potencial farmacológico. Os modelos *in vitro*, por sua vez, apresentam algumas falhas relativamente aos *in vivo*, uma vez que as condições do sistema *in vitro* não correspondem às que o organismo intacto comporta. Muitas vezes, a menor sensibilidade dos modelos *in vitro* leva a que

biodisponibilidade seja diferente. (BLAAUBOER BJ, 2017) (KRAMER NI, *et al.*, 2012) (COECKE S, *et al.*, 2013) (ERHIRHIE EO, *et al.*, 2018)

Os parâmetros a estudar são normalmente analisados a partir de biomarcadores que nos permitam prever um *endpoint* clinicamente relevante ou um *outcome* intermediário que é difícil de observar. O uso de biomarcadores nos modelos *in vitro* apresenta vantagens na medida em que a sua análise é geralmente mais rápida e mais fácil do que os acontecimentos que se pretende prever ou identificar. Um biomarcador de toxicidade *in vitro*, por exemplo, é aquele que fornece dados quantitativos relevantes para a previsão de um efeito adverso *in vivo*. Um bom biomarcador deve ser mensurável, com pouca ou nenhuma variabilidade, ter uma relação sinal/ruído favorável e deve ter sensibilidade na condição do organismo e consequente material em estudo e/ou em relação à terapia utilizada. (ARONSON JK, FERNER RE, 2017) (BLAAUBOER BJ, *et al.*, 2012)

Novos modelos têm surgido como alternativa à utilização de animais como cobaias, e também com a função de aumentar a rentabilidade e velocidade dos testes, nomeadamente modelos *in silico* que recorrem a abordagens computacionais com *software* programado para prever a toxicidade dos potenciais fármacos de uma forma ecológica, rápida, precisa e que se pode até fazer antes do composto ser preparado. Estes tipos de modelos também têm vantagens e desvantagens tal como os anteriores. As suas características vão ser analisadas em pormenor no seguimento deste trabalho. (YANG H, *et al.*, 2018) (SEGALL MD, BARBER C, 2014)

4. Modelos *in silico*

Os modelos *in silico* são abordagens computacionais que têm como objetivo analisar, simular, visualizar ou prever propriedades de substâncias com potencial farmacológico, o que os torna aliados bastante poderosos na previsão de toxicidade das moléculas a serem analisadas durante a investigação e o desenvolvimento de novos fármacos. Para além da importância destes modelos nas análises toxicológicas, são também úteis no que diz respeito à ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). (MYATT GJ, *et al.*, 2018) (TIAN S, *et al.*, 2015)

Existem várias situações em os modelos *in silico* desempenham um importante papel na previsão de toxicidade de fármacos que se encontram em desenvolvimento. Estas incluem situações de emergência em que é necessária uma rápida compreensão do potencial toxicológico da exposição em casos onde não existem outros resultados. Muitas vezes uma abordagem mais rápida e menos dispendiosa é benéfica para o processo, assim o uso de

modelos *in silico* é mais adequado do que a que se obtém recorrendo a outro tipo de testes. Outras situações resultam da quantidade limitada de material ou de desafios significativos que surgem para a condução de testes mais tradicionais em laboratório. A adoção deste tipo de modelo é também uma mais-valia devido à complexidade inerente a alguns tipos de testes ou à impossibilidade de se preparar algum composto indispensável para a realização desses mesmos testes. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

A utilização de modelos *in silico* abrange muitos campos, no que diz respeito à avaliação da toxicidade de fármacos e/ou compostos relacionados, revelando-se mais uma vez uma ferramenta importante para a indústria farmacêutica. Algumas dessas utilizações são:

- Racionalização de outros tipos de modelos, como os *in vivo* e *in vitro*, por variados motivos. Por exemplo, a utilização de modelos animais em produtos cosméticos encontra-se atualmente proibida pela *European Union's Cosmetics Regulation* o que leva à necessidade de uso de modelos alternativos. (KRUHLAK NL, *et al.*, 2012) (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- Avaliação de compostos individuais em misturas. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- Avaliação de metabolitos de fármacos que podem, por vezes, ser de difícil isolamento ou síntese. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- Análise de impurezas e produtos utilizados ou produzidos pela manufatura ou degradação, que necessitam de ser avaliadas quantitativa e qualitativamente. Isto é importante não só para o consumidor final, mas também para a segurança dos trabalhadores que entram em contacto com estes produtos e os seus derivados. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- Utilização no estudo de produtos químicos com um perfil ecológico superior e com uma toxicidade inferior, para os processos de manufatura, embalamento e uso de aditivos. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- Análise dos efeitos tóxicos de produtos utilizados para a proteção de colheitas, como inseticidas. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- Utilização em situações de urgência, tais como na libertação acidental de produtos químicos em ambientes não controlados. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- Avaliação da toxicidade dos produtos e derivados no ambiente - ecotoxicidade, a curto e longo prazo. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

- *Screening* inicial de moléculas com potencial efeito farmacológico e baixa toxicidade. (SEGALL MD, BARBER C, 2014)

- Priorização do uso de outro tipo de modelos com base nas características toxicológicas dos diferentes compostos. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

De todos destaca-se a aplicação destes modelos na seleção inicial de moléculas com potencial farmacológico, na avaliação da toxicidade de metabolitos derivados de um fármaco inicial e na avaliação da ecotoxicidade (desenvolvida no ponto 4.3. da presente monografia).

Um conceito importante relacionado com os modelos *in silico* é o de técnicas de *machine learning*, ou seja, de aplicação de inteligência artificial computacional com a capacidade de interpretação de dados experimentais para a construção de um modelo que consegue classificar dados desconhecidos. A sofisticação destes algoritmos vai permitir criar *software* com a capacidade de extrair padrões e informação codificada desses dados o que permite prever a toxicidade de novos compostos apresentados ao modelo, por comparação das suas características com as presentes nos dados introduzidos anteriormente. (YANG H, *et al.*, 2018) (KAZMI SR, *et al.*, 2019) (WU Y, WANG G, 2018) (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

O conceito de *machine learning* é fundamental para todos os modelos *in silico*, embora exista alguma variabilidade nas características a serem analisadas e na forma como os dados são processados para se chegar a um resultado coerente. São estas as questões que fazem com que existam vários tipos de modelos *in silico* para a previsão de toxicidade. (WU Y, WANG G, 2018) (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

4.1. Tipos de modelo *in silico*

Os modelos *in silico* subdividem-se em várias categorias consoante os dados que necessitam, a forma como os processam e o resultado final no que diz respeito à previsão da toxicidade. Três dos principais tipos de modelos são os seguintes: QSAR - *Quantitative Structure-Activity Relationship*, *Expert Rule-Based (expert/structural alerts)* e *Read-Across*, com informação relativa a cada um deles esquematizada no Anexo 2. (MYATT GJ, *et al.*, 2018) (KAZMI SR, *et al.*, 2019) (RAIES AB, BAJIC VN, 2016)

Começando pelo QSAR, este é um modelo baseado na relação quantitativa entre a estrutura e a atividade e é bastante utilizado na avaliação de novos fármacos. Este constitui também um modelo informático muito robusto na previsão de toxicidade e permite, desta forma, obter informações valiosas para o *screening* virtual de fármacos, principalmente quando feito em larga escala. Este modelo *in silico* sugere que moléculas com estruturas semelhantes podem exibir atividades químicas e biológicas similares. Os dados utilizados neste método são representados por descritores moleculares que integram a atividade biológica dos compostos assim como as suas propriedades físicas e químicas. Posteriormente, são utilizados métodos estatísticos para correlacionar os descritores moleculares com a atividade biológica. (KAZMI SR, *et al.*, 2019) (CHERKASOV A, *et al.*, 2014)

Os descritores moleculares são valores aritméticos que representam as propriedades físicas e químicas dos compostos, e podem ser categorizados em descritores 1D, 2D e 3D, dependendo da quantidade/tipo de informação fornecida. Os tipos de descritores mais comuns usados neste tipo de modelo *in silico* são descritores constitucionais, eletrônicos, topológicos e geométricos e incluem, por exemplo, peso molecular, número total de átomos, número total de átomos de carbono, número total de ligações, forças de *Van der Waals*. Atualmente já existe muito *software* e ferramentas disponíveis, nomeadamente online, para a comparação de descritores moleculares. (KAZMI SR, *et al.*, 2019) (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

A metodologia *Expert Rule-Based (expert/structural alerts)* usa regras/alertas estruturais para realizar previsões focadas em efeitos toxicológicos específicos ou mecanismos de toxicidade. As regras (*rules*) resultam da literatura disponível ou de bases de dados produzidas a partir de outros modelos, ao longo do tempo, pela comunidade científica. Os alertas estruturais, por sua vez, são definidos como as estruturas moleculares que são conhecidas por provocar toxicidade ou desenvolver o mecanismo toxicológico. Os modelos *in silico Expert Rule-Based* incluem muitas vezes descrições dos mecanismos de toxicidade e exemplos da literatura para justificar o alerta estrutural. A previsão de toxicidade num potencial fármaco é então realizada quando há um alerta estrutural e, quando não existe esse alerta, infere-se que não existe previsão de toxicidade para essa molécula. No entanto, esta conclusão não pode ser aceite sem a realização de outros tipos de análise, embora numa fase inicial do processo de seleção de moléculas para desenvolvimento este tipo de informação possa ser bastante útil. (MYATT GJ, *et al.*, 2018) (YANG H, *et al.*, 2018)

Os modelos *Read-Across* usam dados relativamente a compostos análogos (*source*) para fazer uma previsão acerca do potencial fármaco que se pretende analisar (*target*). Está estabelecida a ideologia de que compostos que têm uma estrutura molecular semelhante, podem exibir mecanismos e propriedades similares. Os compostos *source* são selecionados a partir de uma semelhança estrutural ou toxicológica com o *target*, muitas vezes sustentada pela compreensão de uma partilha dos mecanismos biológicos. As previsões são efetuadas através da relação entre os compostos análogos (*one to one*) ou pertencentes a categorias (*many to one*), permitindo tanto interpolações como extrapolações. Este tipo de modelo *in silico* justifica o motivo pelo qual um produto químico se assemelha com outro, no que diz respeito à reatividade química, tóxicocinética, mecanismo de ação, estrutura, propriedades físico-químicas e ao perfil metabólico. A avaliação da toxicidade pode ser tanto qualitativa como quantitativa. (MYATT GJ, *et al.*, 2018) (WU S, *et al.*, 2010) (RAIES AB, BAJIC VN, 2016)

Existem outras abordagens para modelos *in silico* que também são válidas e apropriadas. Para algumas situações pode-se recorrer ao uso de dinâmicas moleculares como, por exemplo, interações entre o composto e uma enzima metabólica. Outro exemplo pode ser o recurso à ligação a recetores como indicador de um possível evento de iniciação molecular, como é o caso da interação entre os estrogénios e o seu recetor. (MYATT GJ, et al., 2018)

4.2. Como construir um modelo?

Para que seja possível obter os benefícios que os modelos *in silico* têm para a comunidade científica, sobretudo para a investigação e a indústria farmacêutica, é necessário que a sua construção seja extremamente cuidadosa. O procedimento geral para a construção destes modelos engloba alguns passos que necessitam de seguir determinados requisitos para que o modelo *in silico* resultante seja fidedigno e viável, assim como as informações sobre a toxicidade desses potenciais fármacos que são analisados através destes modelos. (YANG H, et al., 2018)

O procedimento geral para a construção de um modelo *in silico* robusto envolve 5 passos principais, tal como representado na Figura 5. No final deste processo é possível obter resultados passíveis de interpretação. (YANG H, et al., 2018)

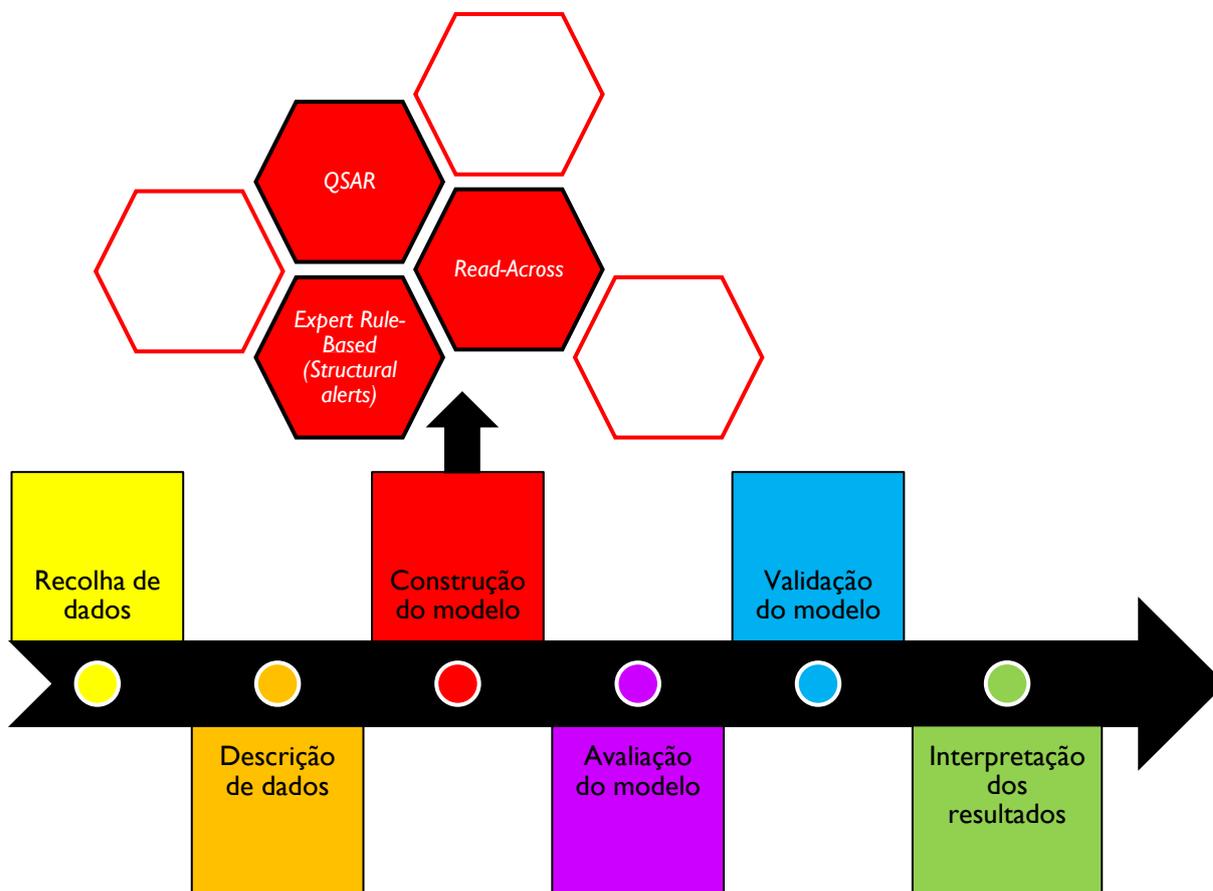


Figura 5 – Representação esquemática do procedimento geral para a construção de um modelo *in silico*.

O modelo QSAR é atualmente o modelo sobre o qual existe mais informação, daí que na descrição dos passos para a construção de modelos seja muitas vezes utilizado para mostrar em específico o procedimento para este tipo de modelo.

4.2.1. Recolha de dados

A recolha de dados e a sua qualidade têm uma função fundamental para a construção de um modelo de análise computacional, podendo mesmo ser considerada a fase mais importante, daí que seja necessário um cuidado acrescido com esta etapa. (YANG H, *et al.*, 2018)

É importante ter uma quantidade significativa de dados, sem descorar a qualidade dos mesmos. Quanto mais diversos e menos redundantes forem os dados, mais generalizável será o modelo. (IDAKWO G, *et al.*, 2019).

Atualmente existem múltiplas bases de dados online disponíveis para consulta, o que facilita bastante a construção dos modelos computacionais por métodos de *machine learning*. Muitas delas são gratuitas e apresentam dados de fontes fidedignas e de qualidade. A informação que consta nestas bases de dados é muitas vezes recolhida com recurso a resultados de outros tipos de modelos, como modelos *in vivo* ou *in vitro*. (YANG H, *et al.*, 2018)

Relativamente à toxicidade surge como exemplos de base de dados a SuperToxic - <http://bioinformatics.charite.de/supertoxic/> (SCHMIDT U, *et al.*, 2009) e a TOXNET - <https://toxnet.nlm.nih.gov/>, que integra múltiplas bases de dados, como a ToxLine e a ChemIDplus (FOWLER S, SCHNALL JG, 2014).

Existem também variadas bases de dados disponíveis gratuitamente com conteúdo sobre a bioatividade de compostos como a PubChem - <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (WANG Y, *et al.*, 2009) e a ChEMBL - <https://www.ebi.ac.uk/chembl/> (GAULTON A, *et al.*, 2017).

4.2.2. Descrição de dados

Para se conseguir utilizar a informação recolhida é necessário transformá-la noutra tipo de linguagem. Existem muitas maneiras de representar as características químicas de um composto em análise de uma forma numérica que, depois desta transformação, podem ser processadas por métodos de *machine learning*. (IDAKWO G, *et al.*, 2019) (WU Y, WANG G, 2018) (YANG H, *et al.*, 2018)

Uma das formas de representar é com os descritores moleculares, organizados em função das suas características como composição molecular, tipo de ligação dos átomos na molécula, geometria e outras propriedades físico-químicas. (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

Atualmente são utilizados milhares de descritores moleculares que podem ser obtidos com recurso a aplicações quimioinformáticas tais como OpenBabel - http://openbabel.org/wiki/Main_Page (O'BOYLE NM, *et al.*, 2011) ou a servidores como ChemDes - <http://www.scbdd.com/chemdes> (DONG J, *et al.*, 2015). O recurso a informação numérica pode conduzir a um *overfitting* sobretudo quando os dados disponíveis são em quantidade limitada, isto é, pode levar a que o modelo se ajuste muito bem aos dados que lhe foram apresentados mas que tenha dificuldades a adaptar-se a informação diferente. Desta forma, é aconselhável fazer uma seleção das características a avaliar antes da construção do modelo para reduzir a probabilidade deste acontecimento e aumentar a performance do modelo *in silico*. (YANG H, *et al.*, 2018)

A segunda forma é através de *fingerprints* (impressões digitais moleculares) que representam as moléculas como se se tratassem de uma cadeia binária. Numa *fingerprint* são predefinidas listas de subestruturas e outros tipos de padrões subjacentes, tais como tipo de átomo e outras características físico-químicas do átomo. Se um padrão específico se encontra presente numa molécula, o correspondente *bit* na cadeia binária será definido como “1”; caso esse padrão não esteja presente, o *bit* será definido como “0”. Comparando com os descritores moleculares, estes códigos binários são mais facilmente interpretáveis porque cada *bit* corresponde a uma subestrutura/caraterística específica. (YANG H, *et al.*, 2018) (WU Y, WANG G, 2018)

4.2.3. Construção do modelo

Na construção de modelos *in silico* que recorrem às técnicas de *machine learning* para a previsão de toxicidade de moléculas com potencial farmacológico, o objetivo é criar modelos/funções que permitam recolher os padrões subjacentes e a informação codificada nos descritores moleculares de forma a prever o perfil toxicológico do novo produto em análise. Vários algoritmos têm sido utilizados para inferir sobre a relação existente entre os descritores moleculares e os efeitos tóxicos, onde se incluem as *decision trees* – DTs (árvores de decisão) e *neural networks* (redes neuronais). (CHERKASOV A, *et al.*, 2014) (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

As DTs (Figura 6) são utilizadas como modelos de aprendizagem para a construção de *random forests* – RFs (florestas aleatórias) onde são utilizadas múltiplas DTs. Uma DT é normalmente representada como uma árvore com a raiz na parte superior e as folhas na parte inferior. Da raiz, a árvore vai-se dividindo em dois ou mais ramos, e os ramos em dois ou mais ramos, até que se consiga alcançar uma folha, ou seja, uma conclusão. A raiz e as folhas também

são designadas de nós e a ligação entre os nós representa uma decisão (regra). Na previsão de toxicidade, cada folha no final da árvore é classificada por uma classe que pode ser considerada ativa ou inativa, enquanto que os nós internos e a raiz correspondem aos descritores moleculares. (CHERKASOV A, *et al.*, 2014) (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

As DTs têm tendência para crescer sem restrições e ao *overfitting*. Para lidar com isso é costume remover alguns dos ramos, que correspondem a descritores moleculares de baixa importância. (IDAKWO G, *et al.*, 2019).

As RFs apresentam algumas vantagens relativamente às DTs isoladas: conseguem produzir um resultado mais ponderado, não são afetadas pelas relações não lineares das variáveis e são menos propensas ao *overfitting* uma vez que a previsão é mais generalizável. (IDAKWO G, *et al.*, 2019).

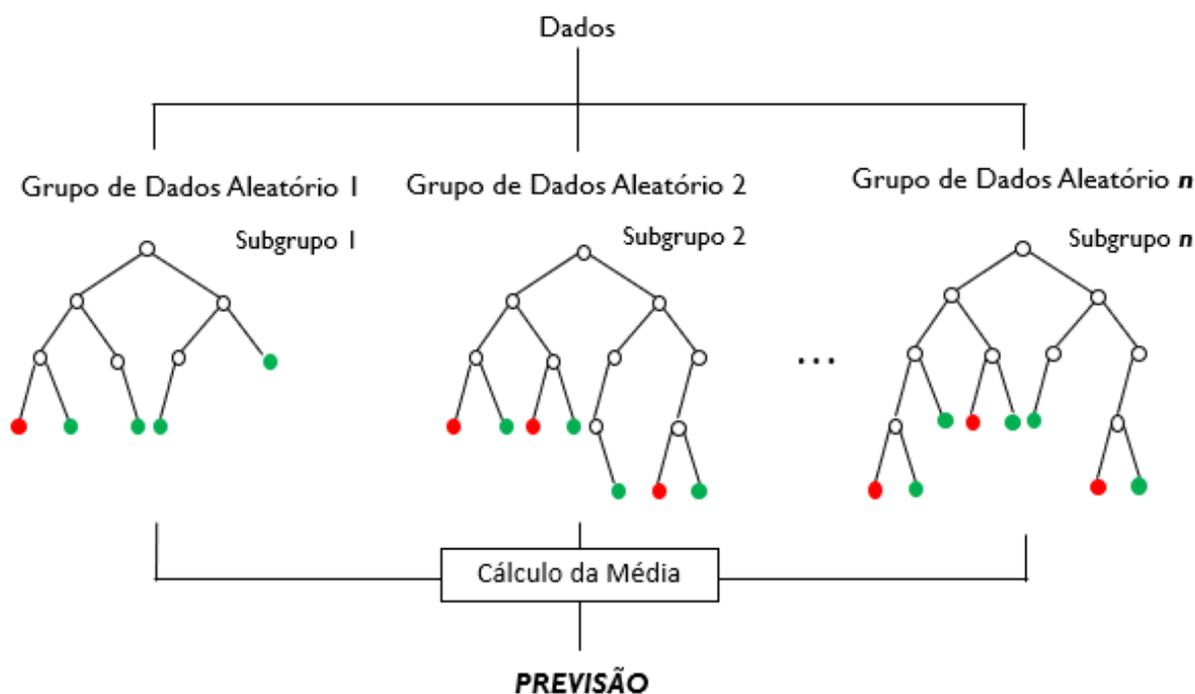


Figura 6 - Representação de várias DTs, com indicação do caminho que se percorre desde a raiz até às folhas, agrupadas depois numa RF. (Adaptado de IDAKWO G, *et al.*, 2019)

As *neural networks* (redes neuronais) (Figura 7) foram criadas com o objetivo de imitar a capacidade de aprendizagem dos sistemas neuronais biológicos, inspirando-se assim na estrutura dos próprios neurónios. Uma rede neuronal consiste na combinação de várias unidades processadoras agrupadas em várias camadas. Nestes modelos preparados para a previsão de toxicidade, a estrutura computacional paralela mapeia os descritores moleculares (variáveis de entrada) na camada inicial permitindo dirigir estas informações para as camadas ocultas e de seguida para os pontos finais de toxicidade na última camada. Cada camada oculta

recebe os dados modificados da camada anterior e assim sucessivamente, até se chegar à camada final onde se conclui sobre a toxicidade dos potenciais fármacos em teste. (IDAKWO G, *et al.*, 2019).

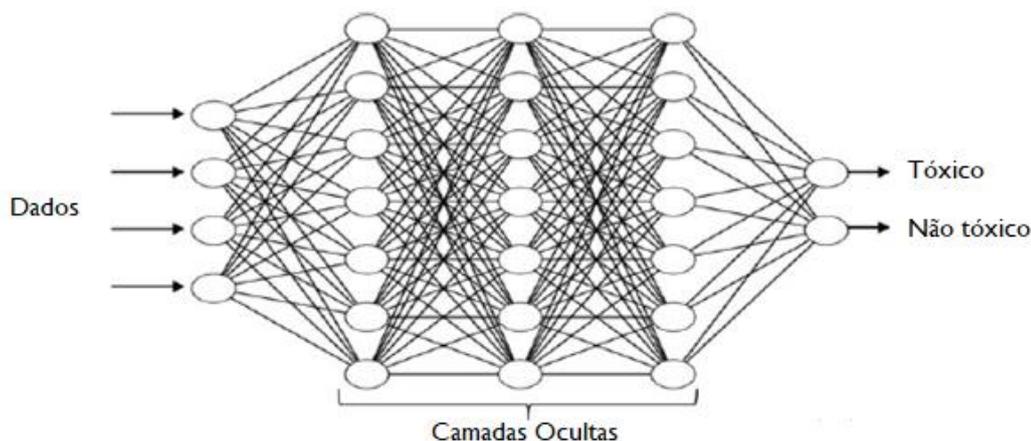


Figura 7 - Representação de uma rede neuronal com três camadas ocultas. (Adaptado de IDAKWO G, *et al.*, 2019).

4.2.4. Avaliação do modelo

Para um modelo *in silico* ser aceite como fidedigno e viável é necessário avaliá-lo e validá-lo. Existem vários pontos fundamentais para avaliar a performance de um modelo que use como recurso métodos de *machine learning* com complexas bases de dados, nomeadamente os dados fornecidos para a construção do modelo, o conjunto dos algoritmos avaliados, o método utilizado para a seleção da característica e para avaliar a precisão do algoritmo de classificação dos novos fármacos. (JUDSON R, *et al.*, 2008).

Em relação aos modelos QSAR, particularmente modelos binários, os parâmetros mais comuns de avaliação são calculados com base na contagem de verdadeiros positivos (VP), verdadeiros negativos (VN), falsos positivos (FP) e falsos negativos (FN). A partir destes valores conseguimos calcular a sensibilidade, a especificidade e a precisão. A sensibilidade (1) reflete a capacidade do modelo prever corretamente amostras positivas (ativas), enquanto o valor da especificidade (2) representa a capacidade do modelo prever de forma correta amostras negativas (inativas). A precisão (3) também é um valor importante, uma vez que estima o poder preditivo geral do modelo; no entanto, só é útil para modelos cujas amostras estejam equilibradas ao longo das classes. A verdade é que a maior parte dos modelos QSAR são desequilibrados uma vez que acabam por ter mais compostos inativos nas bases de dados do que compostos ativos. (IDAKWO G, *et al.*, 2019) (YANG H, *et al.*, 2018)

$$(1) \textit{Sensibilidade} = \frac{VP}{VP+FN}$$

$$(2) \textit{Especificidade} = \frac{VN}{FP+VN}$$

$$(3) \textit{Precisão Balanceada} = \frac{\textit{Sensibilidade}+\textit{Especificidade}}{2}$$

Para além destes parâmetros existem muitos outros que podem ser aplicados como por exemplo, a área sob a curva (AUC) para calcular o grau de confiança em relação à conclusão de que a molécula é tóxica (ativa ou positiva); isto quando o modelo produz uma curva característica. (YANG H, *et al.*, 2018)

4.2.5. Validação do modelo

A validação dos modelos é outro passo muito importante para a aceitação dos resultados que o modelo *in silico* fornece sobre os potenciais fármacos e que não estão presentes nas bases de dados fornecidas aquando da sua construção. A justificação para a utilização de um modelo deste tipo depende da capacidade que o modelo tem em prever a toxicidade para novas moléculas com um elevado grau de certeza. (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

Atualmente este passo tem uma elevada relevância sendo que comporta estudos estatísticos e ainda permite definir o domínio da aplicação do modelo *in silico* em questão. (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

A validação do modelo pode ser interna, feita com recurso a dados internos, presentes nos dados recolhidos durante o desenvolvimento do modelo e processo de *machine learning*; ou externa, com recurso a um conjunto de dados externos, completamente desconhecidos pelo modelo. (IDAKWO G, *et al.*, 2019) (MAHOBIA NK, *et al.*, 2010)

A validação interna serve para avaliar a consistência interna. Um novo modelo é desenvolvido com recurso a um conjunto reduzido de dados e este é utilizado para prever a atividade toxicológica de um composto que não está presente no conjunto de dados deste novo modelo. Este processo vai ser repetido até que todos os compostos sejam excluídos e integrados depois na previsão. Este método é menos crítico que a validação externa. (MAHOBIA NK, *et al.*, 2010)

O método externo recorre a avaliações estatísticas que medem a performance do modelo. Quando se usa um conjunto de dados teste externos é necessário ter atenção para

que tanto os dados fornecidos na construção do modelo como os dados testes se encontrem dentro do mesmo ambiente químico. Se o modelo conseguir fazer as previsões corretas para este conjunto de dados, com os quais nunca teve contacto, então o modelo *in silico* é considerado um modelo de confiança. (CHERKASOV A, *et al.*, 2014) (IDAKWO G, *et al.*, 2019)

4.2.6. Interpretação dos resultados

Depois de todo este processo, a última etapa para o sucesso do modelo *in silico* consiste na interpretação dos resultados. Esta consiste na habilidade do utilizador conseguir compreender e racionalizar tanto o modelo subjacente aos determinantes da atividade bem como as previsões do modelo individual em termos da estrutura química, mecanismos de reação ou mecanismos de atividade biológica conhecidos. Um modelo fácil de interpretar apresenta uma vantagem indiscutível quando comparado com um de difícil interpretação. No final da utilização do modelo, os resultados podem ser inconclusivos ou permitir classificar a molécula em análise como tóxica ou não tóxica. (CHERKASOV A, *et al.*, 2014)

4.3. Aplicação na previsão de toxicidade

Como já foi referido anteriormente, existem várias aplicações para os modelos *in silico*. Neste ponto irá ser abordado a toxicidade no fígado humano e no ambiente.

A hepatotoxicidade revela-se uma questão importante na medida em que é uma das principais razões para a falha de desenvolvimento de novos fármacos. O fígado é o órgão em que a maior parte dos medicamentos são metabolizados e isto torna-o especialmente sensível aos efeitos adversos. (YANG H, *et al.*, 2018)

Com o efeito da poluição no ambiente e as consequências que traz para a qualidade de vida do ser humano, a consciencialização para a proteção do planeta tem vindo a aumentar. Os fármacos são utilizados globalmente em quantidades variáveis o que faz com que a sua eliminação deva ser efetuada de forma correta para que não tenham efeitos tóxicos nem para os animais nem para plantas. Esta toxicidade pode afetar indiretamente o ser humano daí que seja importante determiná-la e estudar os seus efeitos a longo prazo. (KAZMI SR, *et al.*, 2019)

4.3.1. Hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade é a principal causa para a falha na progressão de potenciais fármacos no processo de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos, assim como da sua retirada do mercado. O complexo funcionamento do fígado e a inconsistência dos doentes devido a variações interindividuais fazem com que a deteção de toxicidade neste órgão nos ensaios pré-clínicos e mesmo clínicos seja bastante difícil. Só quando se chega a uma maior percentagem da população é que se torna possível avaliar com mais cuidado e qualidade os efeitos toxicológicos do fármaco neste órgão. (YANG H, *et al.*, 2018) (SCHUSTER D, *et al.*, 2005)

Pelos seus baixos custos, rapidez e reprodutibilidade, os modelos *in silico* são muitas vezes utilizados na previsão deste tipo de toxicidade. Atualmente já existem modelos disponíveis com elevada precisão e MULLINER D, *et al.* (2016) desenvolveu uma base de dados com 3712 compostos com hepatotoxicidade, conseguindo implementar um modelo com uma sensibilidade elevada (68%) e uma especificidade excelente (95%). Este tipo de modelos revela-se bastante importante na prevenção dos efeitos nocivos de vários fármacos no fígado. Os modelos QSARs são muito utilizados na previsão da toxicidade de moléculas, com origem endógena ou exógena, que são metabolizadas pela família de enzimas hepáticas do citocromo P450. (MULLINER D, *et al.*, 2016) (KAZMI SR, *et al.*, 2019)

Por ainda não existirem modelos que permitam a correta avaliação da hepatotoxicidade nas fases iniciais do desenvolvimento de fármacos, torna-se muito importante a utilização de métodos inovadores, como novos modelos *in silico*, que tenham em conta cada vez mais variáveis. (SCHUSTER D, *et al.*, 2005)

4.3.2. Ecotoxicidade

Grande parte dos fármacos e o dos seus metabolitos têm sido encontrados no ambiente causando danos aos sistemas biológicos. As fontes primárias de poluição por produtos farmacêuticos são os resíduos domésticos, hospitalares e industriais. Atualmente a toxicidade dos produtos nos rios, solos e organismos vivos, designada de ecotoxicidade, tem assumido grande destaque devido à maior consciencialização para os seus efeitos nocivos da poluição e consequentes repercussões que podem ter no próprio ser humano. (ROY K, KAR S, 2016)

Quando expostos no ambiente, os produtos farmacêuticos e os seus metabolitos podem afetar os ecossistemas, uma vez que foram desenvolvidos para ter um efeito específico num determinado organismo, mas podem igualmente afetar outros a eles expostos. Um exemplo

desta situação são os fármacos com afinidade para a ligação a recetores hormonais que se acumulam nas espécies aquáticas. (YANG H, *et al.*, 2018) (ROY K, KAR S, 2016)

O primeiro passo para a avaliação dos riscos é a identificação dos efeitos tóxicos dos produtos farmacêuticos. Para isto são utilizados modelos *in vitro*, *in vivo* e *in silico*. Cada vez mais são utilizadas técnicas computacionais, nomeadamente modelos QSAR, para prever a toxicidade dos medicamentos no ambiente, tanto na fauna e flora como no ser humano. As dificuldades mais comuns são a existência de poluentes em baixas doses, ou difíceis de analisar, e também a extrapolação interespecies uma vez que a maior parte das amostras provêm de animais. (YANG H, *et al.*, 2018) (ROY K, KAR S, 2016)

A utilização de medicamentos não pode ser evitada, mas os efeitos adversos para o ambiente podem ser atenuados através da implementação de medidas de segurança preventivas (Anexo 3). Com estas medidas e com a utilização de modelos de previsão de toxicidade cada vez mais conclusivos e menos invasivos, como os modelos *in silico*, é possível prevenir e identificar os poluentes resultantes dos produtos farmacêuticos no ambiente. (ROY K, KAR S, 2016)

5. Vantagens e desvantagens dos modelos *in silico*

Como todos os tipos de modelos, os modelos *in silico* não são exceção e também apresentam vantagens e desvantagens para a indústria farmacêutica, sendo que a sua análise é fundamental para a elaboração de uma apreciação global acerca deste tipo de modelo.

Os modelos *in silico* vêm apoiar o princípio dos 3Rs (*Replacement, Refinement, Reduction*) na Ciência, que procura fazer um uso mais consciente dos animais em testes de potenciais fármacos. Estes testes levantam muitas questões éticas e morais e com a crescente consciencialização da utilização racional deste tipo de modelos, a existência de abordagens alternativas como as abordagens computacionais revela-se uma mais-valia para a investigação da toxicidade. Para além de permitirem ultrapassar certas questões éticas, o recurso a modelos *in silico* permite uma redução significativa nos custos da investigação de novas moléculas e uma maior rapidez na seleção inicial de potenciais fármacos, quando comparado com os modelos *in vivo* e *in vitro*. (ERHIRHIE EO, *et al.*, 2018) (RAIES AB, BAJIC VN, 2016)

Os modelos *in silico* apresentam também algumas falhas relativamente aos modelos *in vivo* uma vez que um *endpoint* pode representar vários efeitos biológicos que ocorrem por diferentes mecanismos, em órgãos distintos e em vários pontos temporais. Assim, os modelos *in silico* veem nesta situação uma dificuldade uma vez que as variações metabólicas são

significativas e difíceis de ponderar sem que esteja presente um organismo vivo para as demonstrar. As várias formas de administração e as diferentes classes terapêuticas que os potenciais fármacos podem assumir fazem com que tenham distribuições diferentes relativamente às propriedades moleculares e padrões estruturais. Os modelos *in silico* mais recentes, nomeadamente os baseados em relações estrutura-atividade, têm sido desenvolvidos com maior cuidado e pormenor, com a utilização de filtros dependentes do alvo no organismo e com a definição da escala a que este tipo de modelos pode ser adaptada, com o objetivo de colmatar esta dificuldade e de os tornar mais completos na previsão da toxicidade. (TIAN S, *et al.*, 2015) (CHAVAN S, *et al.*, 2015)

Outra questão importante no desenvolvimento de métodos *in silico* é o facto de estes serem desenvolvidos com base em dados experimentais. Isto significa que resultados falsos e inconsistentes podem ser utilizados erradamente no desenvolvimento de novos modelos, aspeto que surge com maior relevo associado ao metabolismo das potenciais moléculas que, como referido anteriormente, apresenta bastantes variações. A utilização de dados errados vai fazer com que os resultados do modelo *in silico* percam a fiabilidade e a precisão na previsão da toxicidade daí que a seleção da informação seja fundamental para a construção de um bom modelo. (KAZMI SR, *et al.*, 2019)

Ainda sobre a utilização de dados experimentais para a construção de modelos *in silico*, o desenvolvimento contínuo deste tipo de metodologia só é possível devido à constante adição de mais resultados e informações. E, de facto, com o aumento exponencial de informação que se regista atualmente torna-se muito difícil manter o completo conhecimento das bases de dados. Para que as abordagens *in silico* tenham capacidade para se continuarem a desenvolver é necessário que sejam utilizados na mesma outros tipos de modelos. No entanto, o aumento destes dados experimentais conjugado com a capacidade das ferramentas computacionais de extraírem características bastante complexas e muitas vezes abstratas sobre propriedades farmacológicas e bioinformáticas fazem com que os processos de *machine learning* possam vir a tornar-se totalmente *in silico*. (WU Y, WANG G, 2018)

Alguns cientistas veem este tipo de métodos com algumas reticências por sentirem que pode inibir a sua capacidade de avaliar criticamente as previsões da toxicidade, e também pela sua fiabilidade. Outro ponto negativo é o facto de os resultados desta abordagem digital poderem não ser fáceis de interpretar e de existirem, por vezes, expectativas irrealistas de que um modelo *in silico* possa sempre fornecer uma avaliação definitiva infalível. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

Posto isto, é claro que os modelos *in silico* apresentam algumas desvantagens que se podem considerar difíceis de ultrapassar. No entanto, as vantagens que têm quanto à seleção inicial de moléculas com potencial farmacológico e baixa toxicidade, os baixos custos e rapidez são bastante significativas tornando este tipo de metodologias um benefício no processo de desenvolvimento de fármacos. Assim, a utilização de modelos *in silico* nas fases iniciais, complementada pelo uso de outros modelos nas fases de aprovação e estudos de segurança dos novos fármacos, tem toda a legitimidade e cada vez mais vai ter impacto. (WU Y, WANG G, 2018) (MYATT GJ, *et al.*, 2018) (KAZMI SR, *et al.*, 2019)

6. Regulamentação e Protocolos

O aumento do interesse e aceitação dos modelos *in silico* para a avaliação de compostos está a promover a adoção do seu uso para fins regulamentares. Já existem esboçados vários documentos por Autoridades Reguladoras, como a *European Union's Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals (REACH)*, para melhorar a standardização, harmonização e adesão deste tipo de métodos em detrimento de outros modelos, mais dispendiosos e com mais questões éticas associadas. Têm havido várias iniciativas que se concentram no desenvolvimento de documentos que apoiam o uso de ferramentas relacionadas com métodos *in silico*, como os princípios de validação para modelos QSAR. Certos projetos forneceram mesmo orientações para a documentação dos modelos e da previsão dos seus resultados, assim como princípios e procedimentos de trabalho necessários para o suporte das avaliações de segurança. (MYATT GJ, *et al.*, 2018) (GROOTHUIS FA, *et al.*, 2015)

Estas iniciativas proporcionaram um conjunto de informação útil para o estabelecimento de protocolos para os modelos *in silico* que MYATT GJ *et al.* (2018) utilizaram. Todavia, este não é um regulamento efetivo e que se aplique a qualquer tipo de modelo. Ainda assim existem algumas questões pendentes para a aceitação geral e uso de métodos *in silico* em grande escala. Isto levou a inconsistências na aplicação e uso destes métodos por diferentes organizações, indústrias e agências reguladoras. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

A standardização de protocolos para o uso e interpretação de resultados vai aumentar a aceitabilidade destes métodos e dos seus resultados pelos utilizadores finais. Assim, reduzir-se-á a carga de trabalho regulatória e a indústria consegue desse modo justificar o uso e a confiança neste tipo de abordagens. O objetivo do desenvolvimento de protocolos para os modelos *in silico* é então definir então os princípios deste tipo de análise para que os resultados

possam ser gerados, registados, comunicados, arquivados e depois avaliados de um modo uniforme, consistente e reprodutível. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

7. Conclusão e Perspetivas Futuras

Os modelos de previsão de toxicidade de fármacos *in silico* têm tido avanços significativos nos últimos anos. No entanto, ainda existem alguns desafios que são necessários ultrapassar para conseguir aumentar a sua eficiência e fiabilidade.

A qualidade dos dados disponíveis para a construção dos modelos tem de continuar a ser trabalhada e selecionada de uma forma cuidada para evitar erros. Muita desta informação é proveniente de experiências *in vivo* ou *in vitro* em animais. Por isso, é muito complicado conseguir que não existam falsos positivos e falsos negativos em todos os tipos de testes, mas sobretudo quando estes não são realizados em humanos. Assim, os ensaios clínicos são das experiências mais prováveis de obter os resultados mais fidedignos. Desta forma é necessário continuar a recolher dados de ensaios clínicos para que a qualidade dos modelos seja cada vez mais elevada. (YANG H, *et al.*, 2018)

Apesar de já existirem muitos modelos devem ser sempre desenvolvidos mais métodos computacionais para melhorar a precisão dos modelos preditivos. Por exemplo, os modelos *Read-Across* ganharam atenção recentemente porque têm ajudado a preencher certas lacunas que se verificam principalmente devido à falta de dados disponíveis, Existem também *endpoints* com mecanismos bastante complexos, como os de hepatotoxicidade, que continuam a ser difíceis de avaliar com os métodos existentes, sendo necessário continuar a apostar no desenvolvimento de modelos *in silico* que recorrem a métodos de *machine learning* para desenvolver e refinar as previsões de toxicidade. (YANG H, *et al.*, 2018) (SHAH I, *et al.*, 2016)

Já está comprovado que os modelos *in silico* representam uma alternativa viável a outros tipos de modelos que levantam questões éticas e económicas significativas. Desta forma, o futuro passa por fazer com que a indústria farmacêutica aposte cada vez mais no uso de métodos computacionais nas várias etapas do desenvolvimento do medicamento, nomeadamente na descoberta de novas moléculas com potencial farmacológico e na previsão da sua toxicidade. Uma vez que os dados disponíveis para a construção destes modelos continuam em expansão é possível que um dia este tipo de testes seja o mais comum ou mesmo o único. (WU Y, WANG G, 2018)

Por se prever um predomínio dos modelos *in silico* num futuro próximo, demonstra-se mais uma vez a importância de se estabelecerem normas orientadoras e protocolos para o

desenvolvimento do *software*, tratamento de dados e principalmente para a validação dos modelos em si e dos seus resultados. (MYATT GJ, *et al.*, 2018)

Após esta análise conclui-se que os modelos *in silico* representam atualmente um papel fundamental na seleção de moléculas com potencial farmacológico e na previsão da sua toxicidade. A utilização deste tipo de abordagens vai continuar a crescer no ramo das ciências farmacêuticas e irão promover uma expansão significativa na descoberta de novos medicamentos e a sua inserção no mercado, permitindo que certas doenças obtenham agora opções farmacológicas viáveis de uma forma mais rápida. Portanto, é fundamental continuar a apostar neste tipo de abordagem e prosseguir com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de modelos *in silico* para auxiliar ao desenvolvimento de novos fármacos com maior segurança, beneficiando não só a indústria farmacêutica como também a população em geral.

8. Referências Bibliográficas

ARONSON JK, FERNER RE (2017). – **Biomarkers – A General Review**. Current Protocols in Pharmacology, 9.23.1–9.23.17.

BLAAUBOER BJ (2015). – **The long and winding road of progress in the use of in vitro data for risk assessment purposes: From “carnation test” to integrated testing strategies**. Toxicology, 332, 4–7.

BLAAUBOER BJ (2017). – **In vitro, ex vivo, in vivo toxicology, the terminology issue**. Toxicology in Vitro, 45, iii–iv.

BLAAUBOER BJ, BOEKELHEIDE K, CLEWELL HJ, DANESHIAN M, DINGEMANS MML, GOLDBERG AM, HENEWEER M, JAWORSKA J, KRAMER NI, LEIST M, SEIBERT H, TESTAI E, VANDEBRIEL RJ, YAGER JD, ZURLO J (2012). – **The use of biomarkers of toxicity for integrating in vitro hazard estimates into risk assessment for humans**. ALTEX - Alternatives to animal experimentation, 29(4), pp. 411–425.

CHAVAN S, FRIEDMAN R, NICHOLLS I (2015). – **Acute Toxicity-Supported Chronic Toxicity Prediction: A k-Nearest Neighbor Coupled Read-Across Strategy**. International Journal of Molecular Sciences, 16(12), 11659–11677.

CHERKASOV A, MURATOV EN, FOURCHES D, VARNEK A, BASKIN II, CRONIN M, DEARDEN J, GRAMATICA P, MARTIN YC, TODESCHINI R, CONSONNI V, KUZ'MIN VE, CRAMER R, BENIGNI R, YANG C, RATHMAN J, TERFLOTH L, GASTEIGER J, RICHARD A, TROPSHA A (2014). – **QSAR Modeling: Where Have You Been? Where Are You Going To?** Journal of Medicinal Chemistry, 57(12), 4977–5010.

COECKE S, PELKONEN O, LEITE SB, BERNAUER U, BESSEMS JGM, BOIS FY, GUNDERT-REMY U, LOIZOU G, TESTAI E, ZALDÍVAR JM (2013). – **Toxicokinetics as a key to the integrated toxicity risk assessment based primarily on non-animal approaches**. Toxicology in Vitro, 27(5), 1570–1577.

DALE MM, RANG HP, RITTER JM, FLOWER RJ, HENDERSON G. **Rang & Dale's Pharmacology**. 7ª edição. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2011. ISBN: 9780702053634.

DHANYA S, LAL K, REENA SR (2018) – **In silico Toxicology - A Tool for Early Safety Evaluation of Drug**. J Bioinform, Genomics, Proteomics 3(1): 1030.

DONG J, CAO D-S, MIAO H-Y, LIU S, DENG B-C, YUN Y-H, WANG N-N, LU A-P, ZENG W-B, CHEN AF (2015). – **ChemDes: an integrated web-based platform for molecular descriptor and fingerprint computation.** *Journal of Cheminformatics*, 7(1).

ERHIRHIE EO, IHEKWEREME CP, ILODIGWE EE (2018). – **Advances in acute toxicity testing: strengths, weaknesses and regulatory acceptance.** *Interdisciplinary Toxicology*, 11(1), 5–12.

FOWLER S, SCHNALL JG (2014). – **TOXNET.** *AJN, American Journal of Nursing*, 114(2), 61–63.

GAULTON A, HERSEY A, NOWOTKA M, BENTO AP, CHAMBERS J, MENDEZ D, MUTOWO P, ATKINSON F, BELLIS LJ, CIBRIAN-UHALTE E, DAVIES M, DEDMAN N, KARLSSON A, MAGARINOS MP, OVERINGTON JP, PAPADATOS G, SMIT I, LEACH AR (2016). – **The ChEMBL database in 2017.** *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D945–D954.

GING P, MIKULICH O, O'REILLY KMA (2016). – **Unexpected paracetamol (acetaminophen) hepatotoxicity at standard dosage in two older patients: time to rethink 1 g four times daily?.** *Age and Ageing*, 45(4), 566–567.

GROOTHUIS FA, HERINGA MB, NICOL B, HERMENS JLM, BLAAUBOER BJ, KRAMER NI (2015). – **Dose metric considerations in in vitro assays to improve quantitative in vitro–in vivo dose extrapolations.** *Toxicology*, 332, 30–40.

GUENGERICH FP (2011). – **Mechanisms of Drug Toxicity and Relevance to Pharmaceutical Development.** *Drug Metab Pharmacokinet.* 26(1): 3–14.

HWANG TJ, CARPENTER D, LAUFFENBURGER JC, WANG B, FRANKLIN JM, KESSELHEIM AS (2016). – **Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results.** *JAMA Internal Medicine*, 176(12), 1826.

IDAKWO G, LUTTRELL J, CHEN M, HONG H, ZHOU Z, GONG P, ZHANG C (2019). – **A review on machine learning methods for in silico toxicity prediction.** *Journal of Environmental Science and Health, Part C*, 1–23.

JUDSON R, ELLOUMI F, SETZER RW, LI Z, SHAH I (2008). – **A comparison of machine learning algorithms for chemical toxicity classification using a simulated multi-scale data model.** *BMC Bioinformatics*, 9(1), 241.

KAZMI SR, JUN R, YU M-S, JUNG C, NA D (2019). – **In silico approaches and tools for the prediction of drug metabolism and fate: A review.** Computers in Biology and Medicine, 106, 54–64.

KRAMER NI, KRISMARTINA M, RICO-RICO Á, BLAAUBOER BJ, HERMENS JLM (2012). – **Quantifying Processes Determining the Free Concentration of Phenanthrene in Basal Cytotoxicity Assays.** Chemical Research in Toxicology, 25(2), 436–445.

KRUHLAK NL, BENZ RD, ZHOU H, *et al.* (2012). – **(Q)SAR Modeling and Safety Assessment in Regulatory Review.** Clinical Pharmacology & Therapeutics, 91(3), 529–534.

LEE WM (2017). – **Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity–Isn't it time for APAP to go away?** Journal of Hepatology, 67(6), 1324–1331.

MCGILL MR, JAESCHKE H (2013). – **Metabolism and Disposition of Acetaminophen: Recent Advances in Relation to Hepatotoxicity and Diagnosis.** Pharmaceutical Research, 30(9), 2174–2187.

MAHOBIA NK, PATEL RD, SHEIKH NW, SINGH SK, MISHRA A, DHARDUBEY R (2010). – **Validation Method Used In Quantitative Structure Activity Relationship.** Der Pharma Chemica, 2(5):260-271.

MULLINER D, SCHMIDT F, STOLTE M, SPIRKL H-P, CZICH A, AMBERG A (2016). **Computational models for human and animal hepatotoxicity with a global application scope.** Chem. Res. Toxicol. 29, 757–767.

MYATT GJ, AHLBERG E, AKAHORI Y, ALLEN D, AMBERG A, ANGER LT, APTULA A, AUERBACH S, BEILKE L, BELLION P, BENIGNI R, BERCU J, BOOTH ED, BOWER D, BRIGO A, BURDEN N, CAMMERER Z, CRONIN MTD, CROSS KP, CUSTER L, DETTWILER M, DOBO K, FORD KA, FORTIN MC, GAD-MCDONALD SE, GELLATLY N, GERVAIS V, GLOVER KP, GLOWIENKE S, GOMPEL JV, GUTSELL S, HARDY B, HARVEY JS, HILLEGESS J, HONMA M, HSIEH J-H, HSU C-W, HUGHES K, JOHNSON C, JOLLY R, JONES D, KEMPER R, KENYON MO, KIM MT, KRUHLAK NL, KULKARNI SA, KÜMMERER K, LEAVITT P, MAJER B, MASTEN S, MILLER S, MOSER J, MUMTAZ M, MUSTER W, NEILSON L, OPREA TI, PATLEWICZ G, PAULINO A, PIPARO EL, POWLEY M, QUIGLEY DP, REDDY MV, RICHARZ A-N, RUIZ P, SCHILTER B, SERAFIMOVA R, SIMPSON W, STAVITSKAYA L, STIDL R, SUAREZ-RODRIGUEZ D, SZABO DT, TEASDALE A, TREJO-MARTIN A, VALENTIN J-P, VUORINEN A, WALL BA, WATTS P, WHITE AT, WICHARD

J, WITT KL, WOOLLEY A, WOOLLEY D, ZWICKL C, HASSELGREN C (2018). – **In silico toxicology protocols**. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 96, 1–17.

O'BOYLE NM, BANCK M, JAMES CA, MORLEY C, VANDERMEERSCH T, HUTCHISON GR (2011). – **Open Babel: An open chemical toolbox**. *Journal of Cheminformatics*, 3(1), 33.

RAIES AB, BAJIC VB (2016). – **In silico toxicology: computational methods for the prediction of chemical toxicity**. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*, 6(2), 147–172.

ROY K, KAR S (2016). – **In Silico Models for Ecotoxicity of Pharmaceuticals. In Silico Methods for Predicting Drug Toxicity**. *Methods Mol Biol*. 1425:237–304.

SCHMIDT U, STRUCK S, GRUENING B, HOSSBACH J, JAEGER IS, PAROLI R, LINDEQUIST U, TEUSCHER E, PREISSNER R (2009). – **SuperToxic: a comprehensive database of toxic compounds**. *Nucleic Acids Research*, 37(Database), D295–D299.

SCHUSTER D, LAGGNER C, LANGER T (2005). – **Why Drugs Fail - A Study on Side Effects in New Chemical Entities**. *Current Pharmaceutical Design*, 11(27), 3545–3559.

SEGALL MD, BARBER C (2014). – **Addressing toxicity risk when designing and selecting compounds in early drug discovery**. *Drug Discovery Today*, 19(5), 688–693.

SHAH I, LIU J, JUDSON RS, THOMAS RS, PATLEWICZ G (2016). – **Systematically evaluating read-across prediction and performance using a local validity approach characterized by chemical structure and bioactivity information**. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 79, 12–24.

THORAT SB, BANARJEE SK, GAIKWAD DD, JADHAV SL, THORAT RM (2010). – **CLINICAL TRIAL: A REVIEW**. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 1(2):19, 101-106.

TIAN S, WANG J, LI Y, LI D, XU L, HOU T (2015). – **The application of in silico drug-likeness predictions in pharmaceutical research**. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 86, 2–10.

WADOOD A, AHMED N, SHAH L, AHMAD A, H HASSAN H, SHAMS S (2013). – **In-silico drug design: An approach which revolutionarised the drug discovery process**. *OA Drug Design & Delivery* 1(1):3.

WANG Y, XIAO J, SUZEK TO, ZHANG J, WANG J, BRYANT SH (2009). – **PubChem: a public information system for analyzing bioactivities of small molecules.** Nucleic Acids Research, 37(Web Server), W623–W633.

WU Y, WANG G (2018). – **Machine Learning Based Toxicity Prediction: From Chemical Structural Description to Transcriptome Analysis.** International Journal of Molecular Sciences, 19(8), 2358.

YANG H, SUN L, LI W, LIU G, TANG Y (2018). – **In Silico Prediction of Chemical Toxicity for Drug Design Using Machine Learning Methods and Structural Alerts.** Front. Chem. 6:30.

WERMUTH CG. **The practice of Medicinal Chemistry.** 2ª edição. Londres: Elsevier, 2003. ISBN 0-12-744481-5. p. 687-695.

WU S, BLACKBURN K, AMBURGEY J, JAWORSKA J, FEDERLE T (2010). – **A framework for using structural, reactivity, metabolic and physicochemical similarity to evaluate the suitability of analogs for SAR-based toxicological assessments.** Regulatory Toxicology and Pharmacology, 56(1), 67–81.

9. Anexos

Anexo I

Vários contextos da toxicidade de fármacos (Adaptado de SCHUSTER D, *et al.*, 2005).

Contexto	Exemplo
On-target (com base no mecanismo de ação) – a toxicidade é provocada no mesmo local onde ocorre a resposta farmacológica desejada.	Estatinas
Hipersensibilidade e respostas imunológicas – a toxicidade é provocada por reações alérgicas derivadas da indução de respostas imunes e produção de anticorpos.	Penicilina
Off-target – a toxicidade é provocada num alvo alternativo não desejado, com desenvolvimento de efeitos adversos. É causada pela baixa especificidade de fármacos.	Terfenadina
Ativação biológica – os fármacos são convertidos em metabolitos no organismo onde se tornam tóxicos.	Acetaminofeno
Reações idiossincráticas – eventos de toxicidade raros que não são completamente compreendidos. A baixa incidência torna estes efeitos adversos difíceis de detetar, mesmo em ensaios clínicos.	Halotano

Anexo 2

Resumo dos modelos *in silico* QSAR, *Expert Rule-Based* (alertas estruturais) e *Read-Across* (Adaptado de RAIES AB, BAJIC VB, 2016).

Tipo de Modelo	Definição	Abordagens	Vantagens	Limitações	Software e Bases de dados
QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship	Os modelos QSAR são uma família de modelos que utilizam descritores moleculares para prever a toxicidade de moléculas.	A estrutura pode ser avaliada a um nível local ou global.	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil interpretação se os descritores tiverem significado. - Conseguem modelar toxicidades categóricas e contínuas, assim como moléculas tóxicas e não tóxicas. - Com tipos diferentes de descritores consegue-se prever <i>endpoints</i> complexos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Necessita de bases de dados extensas. - Não podem ser utilizados para extrapolações entre espécies, vias de administração ou entre dosagens, a não ser que seja utilizada informação biológica. - Não tem a dose nem a duração da exposição em consideração. 	OECD QSAR TopKat HazardExpert VEGA METEOR
Expert Rule-Based (expert/structural alerts)	Os alertas estruturais (<i>structural alerts</i>) são estruturas químicas que indicam ou estão associadas a toxicidade.	As regras (<i>rules</i>) são derivadas da literatura disponível ou de bases de dados produzidas ao longo do tempo pela comunidade científica.	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil interpretação e implementação. - Podem ajudar a determinar alterações de moléculas para redução da toxicidade. - Permitem identificar estruturas de potenciais metabolitos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Indica apenas a presença ou ausência de alertas, sem informação relativa a mecanismos de toxicidade. - A lista de alertas pode estar incompleta originando falsos negativos. 	Toxtree OCES Derek Nexus HazardExpert CASE
Read-Across	É um método que permite prever a toxicidade de uma molécula utilizando compostos da mesma categoria com toxicidade conhecida.	As previsões são efetuadas através da relação entre compostos análogos (<i>one to one</i>) ou pertencentes a categorias (<i>many to one</i>). São possíveis tanto interpolações como extrapolações. Podem ser quantitativos e qualitativos.	<ul style="list-style-type: none"> - Fácil interpretação e implementação. - Conseguem modelar <i>endpoints</i> toxicológicos quantitativos e qualitativos. - Usa um número elevado de descritores assim como medidas de semelhança. 	<ul style="list-style-type: none"> - Usa bases de dados pequenas. - A sua exatidão depende do número e da escolha de compostos análogos, métricas de semelhança, propriedades químicas e limites categóricos. - Podem ser imprecisos se os compostos análogos tiverem um perfil toxicológico conflituoso. 	Toxmatch AMBIT AmbitDiscovery DSSTox ChemIDplus

Anexo 3

Resumo das ações a adotar pelos diferentes intervenientes no ciclo de vida do medicamento para que os efeitos adversos devido à presença de medicamentos e produtos farmacêuticos no ambiente sejam diminuídos (Adaptado de ROY K, KAR S, 2016).

