



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

**Desenvolvimento de um Manual do Setor de
Ensaio Clínicos dos Serviços Farmacêuticos
Hospitalares**
Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação

Vânia Filipa Gomes Ferreira

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

Orientador: Prof. Doutor Manuel Augusto Nunes Vicente Passos Morgado
(Co-orientador: Mestre Sandra Cristina Antunes Rolo Passos Morgado)

Covilhã, Fevereiro 2019

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Morgado, deixo o meu sincero agradecimento por todo o apoio, pela total disponibilidade e pelas longas horas de dedicação à realização deste trabalho. Nada disto seria possível sem o seu contributo.

À co-orientadora, Mestre Sandra Morgado, agradeço a sua colaboração na realização deste projeto.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, pela simpatia com que me receberam e disponibilidade que demonstraram na transmissão de conhecimentos.

À Farmácia Modelar e à sua equipa fantástica, que me fez sentir como se estivesse em família e me transmitiu muito daquilo que eu sei hoje. Acredito que cheguei ao final do estágio com preparação suficiente para enfrentar os desafios que o mercado de trabalho me trará, e com muito mais atitude do que no início. Obrigado por todos os ensinamentos, não só profissionais mas também pessoais.

A todos aqueles que me acompanharam nestes anos, em especial à Andreia Moreno, Andreia Ribeiro, Beatriz Teles, Joana Ferreira, Margarida Prata e Rita Oliveira, por toda a amizade, momentos que passámos juntas e por estarem sempre lá quando é preciso. Sem dúvida os melhores Tesourinhos que levo da Covilhã.

Às melhores colegas de casa que podia ter pedido: à Jéssica, à Inês, à Khrystyna e à Jenifer por terem sido a minha segunda família e por terem também feito parte desta minha caminhada.

À minha família que esteve presente comigo e pelo apoio que me deram. Tenho que agradecer em especial ao meu irmão, à minha cunhada e aos meus sobrinhos, que representam a força que me fez chegar onde estou hoje. Sem dúvida, que não seria possível sem eles. Também tenho que agradecer à minha mãe, que deixou tudo para trás para estar do meu lado e me ajudar nesta reta final do meu percurso.

Por fim, mas, sem dúvida, não menos importante, ao Marcelo. A ti agradeço por todos os anos de companheirismo, de paciência, de amor e de compreensão que partilhámos juntos. Pelos momentos bons e mais difíceis que passámos, e por me mostrares que somos mais fortes juntos. Pelas lutas que ainda iremos travar, juntos.

Resumo

O presente relatório foi elaborado no âmbito da Unidade Curricular de “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e está dividido em três capítulos.

O Capítulo 1 corresponde à vertente de Investigação cujo propósito é o desenvolvimento de um Manual para o Setor de Ensaio Clínicos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares. Pretende-se, desta forma, criar uma ferramenta útil para o farmacêutico hospitalar na organização e funcionamento de um Setor de Ensaio Clínicos, uma vez que representa um dos intervenientes mais ativos no circuito do medicamento experimental. Na elaboração deste manual foram incluídos anexos de grande interesse prático, que contribuem para facilitar e otimizar o trabalho do farmacêutico hospitalar afeto a este setor.

O Capítulo 2 aborda as competências adquiridas e as atividades que realizei durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, decorrido entre 10 de setembro e 2 de novembro de 2018 no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, sob orientação da Dr.^a Olímpia Fonseca. Este estágio permitiu-me ter uma perspetiva do papel do farmacêutico hospitalar e, ainda, das atividades realizadas nos diferentes setores dos Serviços Farmacêuticos.

O Capítulo 3 descreve a minha experiência durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária, no período entre 5 de novembro de 2018 e 18 de janeiro de 2019 na Farmácia Modelar, sob orientação do Dr.^o João Paiva. Após ter tido a experiência de Farmácia Hospitalar, este estágio possibilitou-me fazer comparação entre o farmacêutico hospitalar e o farmacêutico comunitário.

Palavras-chave

Setor de Ensaio Clínicos; Manual; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar.

Abstract

This report was prepared in the Curricular Unit "Internship" of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences and is divided into three chapters.

Chapter 1 corresponds to the research section whose purpose was the development of a Manual for the Clinical Trials Sector of Hospital Pharmaceutical Services. In this way, it was intended to create a useful tool for the hospital pharmacist in the organization and operation of a Clinical Trials Sector, since it represents one of the most active participants in the experimental drug circuit. In the preparation of this manual, attachments of great practical interest were included, which contribute to facilitate and optimize the work of hospital pharmacist affected to this sector.

Chapter 2 discusses the skills acquired and the activities that I performed during the curricular internship in Hospital Pharmacy, which took place between 10th of September and 2nd of November of 2018 at Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, under the orientation of Dr. Olímpia Fonseca. This internship allowed me to have a perspective on the role of the hospital pharmacist and also on the activities carried out in the different sectors of Pharmaceutical Services.

Chapter 3 describes my experience during the curriculum internship in Community Pharmacy, in the period between 5th of November of 2018 and 18th of January of 2019 at Farmácia Modelar, under the guidance of Dr. João Paiva. After the experience at the hospital pharmacy, this insternship gives a comparison between the hospital pharmacist and the community pharmacist.

Keywords

Clinical Trials Sector; Manual; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy.

Índice

Capítulo 1 - Manual do Setor de Ensaio Clínicos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares	1
1. Introdução.....	1
2. Objetivos	2
3. Materiais e Métodos	2
4. Resultados e Discussão	2
4.1. Introdução sobre ensaios clínicos	2
4.1.1. O que é um ensaio clínico?	2
4.1.2. Como se classificam os ensaios clínicos?	4
4.1.3. Quais são as fases de desenvolvimento de um ensaio clínico?	4
4.1.4. Que tipos de desenhos de ensaios clínicos podem ser realizados?	6
4.1.5. Quem intervém nos ensaios clínicos?	9
4.2. Onde encontrar informação sobre Ensaio Clínicos?	9
4.2.1. Bases de dados para pesquisa de Ensaio Clínicos.....	11
4.3. Enquadramento Legal dos Ensaio Clínicos	12
4.4. Setor de ensaios clínicos nos SFH	13
4.4.1. Recursos materiais e humanos do Setor de Ensaio Clínicos dos SFH	13
4.4.2. Documentos essenciais para a realização do ensaio clínico	14
4.4.3. Documentos essenciais após a conclusão do ensaio clínico.....	20
4.5. Circuito do medicamento experimental	20
4.5.1. Receção	21
4.5.2. Armazenamento	21
4.5.3. Preparação	22
4.5.4. Dispensa	22
4.5.5. Recolha	22
4.5.6. Devolução ou destruição.....	23
4.6. Monitorização dos ensaios clínicos	23
4.6.1. Tipos de Monitorização.....	25
4.6.2. Monitorização dos SFH	26
4.6.3. Monitorização dos efeitos adversos do medicamento	27
4.6.4. Inspeções	27
4.6.5. Medidas preventivas em caso de falhas ou acidentes	27

5. Conclusão	28
6. Referências Bibliográficas	29
Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	33
1. Introdução.....	33
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	33
2.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos	33
2.2. Receção e Conferência dos produtos adquiridos	34
2.3. Armazenamento dos Medicamentos	34
2.3.1. Controlo de <i>stocks</i>	35
2.3.2. Controlo de prazos de validade	35
2.3.3. Controlo de temperatura e humidade.....	35
3. Farmacotecnia.....	36
3.1. Preparação de formulações estéreis	36
3.1.1. Preparação de citotóxicos injetáveis.....	36
3.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica	38
3.1.3. Controlo Microbiológico.....	38
3.2. Preparação de formulações não estéreis	39
3.3. Produção de água purificada	39
3.4. Reembalagem de Medicamentos	40
4. Distribuição de Medicamentos.....	40
4.1. Distribuição Tradicional	40
4.2. Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados.....	41
4.3. Distribuição Semiautomática de Medicamentos: Pyxis™.....	41
4.4. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos.....	42
4.4.1. Transcrição e Validação da Prescrição Médica.....	42
4.4.2. Preparação da medicação	44
4.4.3. Conferência da medicação	44
4.4.4. Entrega da medicação.....	45
4.4.5. Distribuição de solução oral de metadona	45
4.5. Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição	46
4.5.1. Organização do Setor de Ambulatório.....	46
4.5.2. Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório.....	47
4.5.3. Atividades realizadas no Setor de Ambulatório.....	49

4.5.4.	Dispensa de Talidomida	50
4.5.5.	Dispensa de Tafamidis.....	50
4.5.6.	Medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição.....	51
4.5.6.1.	Medicamentos Hemoderivados.....	51
4.5.6.2.	MEP e Benzodiazepinas.....	52
5.	Farmacovigilância ativa e Farmácia Clínica	53
6.	Farmacocinética Clínica	53
7.	Ensaio Clínicos.....	54
8.	Informação do Medicamento.....	54
9.	Medidas de Gestão do risco do medicamento.....	55
10.	Conclusão.....	55
11.	Referências Bibliográficas	56
Capítulo 3 -	Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	59
1.	Introdução.....	59
2.	A Farmácia Modelar	59
2.1.	Contextualização da Farmácia.....	59
2.2.	Caracterização do exterior da Farmácia.....	59
2.3.	Instalações	60
2.4.	Horário de funcionamento.....	61
2.5.	Recursos humanos.....	61
2.6.	Recursos informáticos	62
3.	Aprovisionamento e Armazenamento	63
3.1.	Seleção do fornecedor	63
3.2.	Realização de uma encomenda.....	63
3.3.	Receção de uma encomenda.....	64
3.4.	Devoluções	65
3.5.	Armazenamento	65
3.5.1.	Temperatura e humidade.....	66
4.	Dispensa de medicamentos.....	66
4.1.	Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento	66
4.2.	Farmacovigilância.....	66
4.3.	Dispensa de MSRM.....	67
4.4.	Dispensa de MEP.....	68
4.5.	Dispensa de MNSRM	69
5.	ValorMed.....	69
6.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	70

6.1. Produtos de dermocosmética e de higiene corporal.....	70
6.2. Produtos para alimentação especial e infantil	70
6.3. Suplementos alimentares e medicamentos à base de plantas	70
6.4. Medicamentos de uso veterinário (MUV).....	71
7. Outros serviços prestados na Farmácia	71
7.1. Determinação de parâmetros fisiológicos	71
7.2. Determinação de parâmetros bioquímicos	72
7.3. Administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV)	72
8. Preparação de medicamentos manipulados.....	72
9. Contabilidade.....	72
9.1. Conferência do receituário.....	72
9.2. Faturação.....	73
9.3. Receituário devolvido	73
10. Qualidade	73
10.1. Objetivos da qualidade	74
11. Conclusão	74
12. Referências Bibliográficas.....	75
ANEXOS	77
Anexo I - Fase Pré-clínica e clínica da Investigação	79
Anexo II - Principais intervenientes nos ensaios clínicos e o respetivo papel.....	80
Anexo III - Inventário do Medicamento Experimental	81
Anexo IV - Impresso para registo e contabilização do <i>stock</i> do medicamento experimental	83
Anexo V - Etiquetas para colocar na embalagem do medicamento experimental no ato da dispensa	84
Anexo VI - Etiquetas para a medicação não utilizada, excedente de manipulação devolvida aos SFH, e para a medicação em quarentena	85
Anexo VII - Exemplo de sinalética que pode ser usada em fita adesiva a colocar na medicação a devolver ao promotor ou para destruição	88
Anexo VIII - Folheto informativo a fornecer ao participante no ato da dispensa.....	89
Anexo IX - Inquérito de satisfação dos participantes no ensaio clínico	90
Anexo X - Registo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHUCB.....	92
Anexo XI - Bolsas de Nutrição Parentérica disponíveis no CHUCB.....	97

Anexo XII - Calendarização semanal das reposições de <i>stock</i> de medicamentos e produtos de saúde do CHUCB.....	98
Anexo XIII - - Calendarização semanal da distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados do CHUCB.....	99
Anexo XIV - Serviços que dispõem de distribuição individual diária em dose unitária no CHUCB.....	100
Anexo XV - Patologias legisladas para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar.....	101
Anexo XVI - Patologias sem enquadramento legal para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar	102
Anexo XVII - Lista de MEP existentes no CHUCB	103

Lista de Figuras

Figura 1: Tipos de estudos primários na investigação [adaptado de (5,6)].....	3
Figura 2: Relação entre as fases de desenvolvimento e os tipos de estudos segundo o objetivo que podem ser realizados durante o ensaio clínico. Os círculos preenchidos mostram os tipos de estudos mais frequentemente realizados numa certa fase de desenvolvimento, os círculos abertos mostram certos tipos de estudos que podem ser conduzidos nessa fase de desenvolvimento, mas são menos usuais. A quantidade de círculos pretende simular a frequência do tipo de estudo em cada fase de desenvolvimento do estudo. [adaptado de (7,8)]	4
Figura 3: Ensaio clínico randomizado paralelo.	7
Figura 4: Ensaio clínico randomizado cruzado.	8
Figura 5: Evolução da legislação aplicada aos estados-membros da UE sobre os ensaios clínicos. [adaptado de (19,21)].....	13
Figura 6: Sinalética dos medicamentos citotóxicos.....	37
Figura 7: Instalações da Farmácia Modelar.....	60
Figura 8: Fase pré-clínica e clínica da investigação. [adaptado de (11,12)]	79
Figura 9: Principais intervenientes nos ensaios clínicos e o respetivo papel.....	80
Figura 10: Etiquetas para colocar na embalagem do medicamento no ato da dispensa	84
Figura 11: Etiquetas para colocar na embalagem do medicamento no ato da dispensa	84
Figura 12: Etiquetas para a medicação não utilizada, excedente de manipulação devolvida aos SFH	86
Figura 13: Etiquetas para a medicação em quarentena	87
Figura 14: Exemplo de sinalética que pode ser usada em fita adesiva a colocar na medicação a devolver para destruição	88
Figura 15: Exemplo de sinalética que pode ser usada em fita adesiva a colocar na medicação a devolver ao promotor	88
Figura 16: Folheto informativo a fornecer ao participante no ato da dispensa	89

Lista de Tabelas

Tabela 1: Áreas dos ensaios clínicos nos SFH que devem ser monitorizadas. [adaptada de (35)]	26
Tabela 2: Inventário do medicamento experimental.....	81
Tabela 3: Impresso para registo de informação no ato de devolução ou destruição do medicamento experimental.....	82
Tabela 4: Controlo do <i>stock</i> do medicamento experimental.....	83
Tabela 5: Registo dos protocolos preparados nos SFH do CHUCB	92
Tabela 6: Bolsas de Nutrição Parentérica disponíveis no CHUCB.....	97
Tabela 7: Calendarização semanal das reposições de <i>stock</i> de medicamentos e produtos de saúde do CHUCB.....	98
Tabela 8: Calendarização semanal da distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados do CHUCB	99
Tabela 9: Serviços que dispõem de distribuição individual diária em dose unitária no CHUCB	100
Tabela 10: Patologias legisladas para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar	101
Tabela 11: Patologias sem enquadramento legal para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar.....	102
Tabela 12: Lista de MEP existentes no CHUCB.....	103

Lista de Acrónimos

Capítulo 1

APFH	Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares
CA	Conselho de Administração
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CRF	Caderno de Registo de Dados (Case Report Form)
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPD	Encarregado de Proteção de Dados
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EUPD	EU Portal and EU Database
ICH	International Conference Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IPSEN	Ipsen Portugal
OMS	Organização Mundial de Saúde
RCM	Resumo das Características do Medicamento
ReBec	Brazilian Clinical Trials Registry
REPEC	Peruvian Clinical Trials Registry
RNEC	Registo Nacional de Estudos Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
TCTR	Thai Clinical Trials Registry
UE	União Europeia

Capítulo 2

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente(s) Operacional(is)
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
AVC	Acidente(s) Vascular(es) Cerebral(is)
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira
CNFT	Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica
DGS	Direção Geral de Saúde

EMA	Agência Europeia do Medicamento
ET	Estação de Tratamento
FAP	Formulário de Autorização de Prescrição
FDS	Fast Dispensing System
FEFO	First Expired, First Out
HEPA	High Efficiency Particulate Arrestance
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MEP	Medicamento(s) Estupefaciente(s) e Psicotrópico(s)
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSAR	Máquina Semi-automática de Reembalagem
MSRM	Medicamento(s) Sujeito(s) a Receita Médica
NOC	Normas de Orientação Clínica
PDA	Aparelho de Leitura Ótica
PPG	Programa de Prevenção da Gravidez
RAM	Reação(ões) Adversa(s) ao(s) Medicamento(s)
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SA	Serviço de Aprovisionamento
SEC	Setor de Ensaio Clínicos
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana

Capítulo 3

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CNPEM	Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção Geral de Alimentação e Veterinária
FEFO	First Expired, First Out
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IPSS	Instituições Particulares de Solidariedade Social

IVA	Imposto sobre o Valor Acrescentado
MEP	Medicamento(s) Estupefaciente(s) e Psicotrópico(s)
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento(s) Não Sujeito(s) a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento(s) Não Sujeito(s) a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento(s) Sujeito(s) a Receita Médica
MUV	Medicamento(s) de Uso Veterinário
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PVF	Preço(s) de Venda à Farmácia
PVP	Preço(s) de Venda ao Público
RAM	Reação(ões) Adversa(s) ao(s) Medicamento(s)
RRL	Relação Resumo de Lotes
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
TCT	Teixoso - Covilhã - Tortosendo
UBI	Universidade da Beira Interior
URF	Unidade(s) Regional(is) de Farmacovigilância
VIL	Verbetes(s) de Identificação de Lote

Capítulo 1 - Manual do Setor de Ensaio Clínicos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

1. Introdução

A rápida evolução da dimensão e da complexidade associada ao exercício da investigação científica, bem como da organização do Sistema Nacional de Saúde, obrigam a uma reformulação do modo de realização da investigação clínica nos hospitais. Os ensaios clínicos têm sido alvo de progressos no sentido da harmonização dos procedimentos aplicáveis à sua realização e são considerados um dos principais pilares da investigação em saúde.(1) Desta forma, surge a necessidade de rever e atualizar a legislação e os conhecimentos na área dos ensaios clínicos.

Na investigação clínica intervêm equipas multidisciplinares, constituídas por médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros profissionais de saúde. Pretende-se criar uma ferramenta útil para o farmacêutico hospitalar na organização e funcionamento de um Setor de Ensaio Clínicos nos serviços farmacêuticos hospitalares (SFH), uma vez que este setor representa um dos intervenientes mais ativos no circuito do medicamento experimental.

Encontra-se dividido essencialmente em 7 partes, que são descritas a seguir:

- I. **Introdução aos ensaios clínicos**, que inclui algumas noções fundamentais sobre os ensaios clínicos, as diversas fases de desenvolvimento dos mesmos e os principais intervenientes;
- II. **Informação sobre ensaios clínicos**, onde se encontram de forma resumida as principais bases de dados de ensaios clínicos e a descrição dos locais na Internet que contêm informação acerca da regulamentação desta área;
- III. **Enquadramento legal dos ensaios clínicos**, com a legislação nacional e europeia aplicável;
- IV. **Orientações para o farmacêutico hospitalar**, que descreve a organização e o funcionamento do Setor de Ensaio Clínicos a nível da farmácia hospitalar e que resume toda a documentação que é considerada essencial durante o desenvolvimento de um ensaio clínico;
- V. **Circuito do medicamento experimental**, descrevendo todas as etapas que o medicamento experimental percorre nos SFH, bem como a função do farmacêutico hospitalar em cada uma delas;

- VI. **Monitorização dos ensaios clínicos**, descrevendo os principais procedimentos envolvidos nesta atividade;
- VII. **Anexos**, que incluem impressos relativos ao inventário do medicamento experimental, modelos de etiquetas autocolantes e outras ferramentas de utilidade prática e que têm como principal objetivo facilitar a organização do Setor de Ensaios Clínicos.

2. Objetivos

Este trabalho tem como principal objetivo o desenvolvimento de um “Manual do Setor de Ensaios Clínicos dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares”. Pretende-se que este manual constitua uma ferramenta importante para o farmacêutico hospitalar afeto ao Setor de Ensaios Clínicos dos SFH, tendo em vista aumentar a segurança e eficiência da investigação clínica no âmbito dos ensaios clínicos e otimizar o desempenho dos farmacêuticos que exercem a sua atividade nesta área da farmácia hospitalar.

3. Materiais e Métodos

A metodologia utilizada para a elaboração deste trabalho consistiu na consulta de legislação nacional e europeia aplicável à atividade dos ensaios clínicos, recomendações em vigor e, ainda, as Boas Práticas Clínicas.

4. Resultados e Discussão

4.1. Introdução sobre ensaios clínicos

4.1.1. O que é um ensaio clínico?

Segundo a alínea n), do artigo 2.º da Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho, um **ensaio clínico** constitui qualquer investigação conduzida no ser humano, que tem como principal objetivo descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou outros efeitos farmacodinâmicos, identificar os efeitos indesejáveis, ou analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia. (2,3)

De acordo com a mesma referência, na alínea bb) do mesmo artigo 2.º, um **medicamento experimental** é definido como a substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado tenha sido autorizada, mas que sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada. (2,3)

A investigação médica em seres humanos tem como principal finalidade a melhoria do diagnóstico e da terapêutica, bem como o conhecimento da etiologia e patogénese da doença, e para tal, pode recorrer quer à observação, quer à intervenção física, química ou psicológica.(4)

O tipo de investigação é classificada em primária e secundária, sendo os ensaios clínicos uma parte integrante dos estudos primários, e dentro destes podemos ter estudos descritivos ou analíticos (Figura 1). Os ensaios clínicos correspondem a estudos experimentais ou também designados de intervenção nos quais os participantes recebem um determinado tipo de intervenção, como, por exemplo, o medicamento experimental, o placebo ou o tratamento padrão.(5,6)

Existem estudos experimentais e observacionais, entre os quais a principal diferença reside no facto de num estudo observacional, os investigadores avaliarem os resultados de um grupo de participantes segundo um plano ou protocolo de pesquisa, mas estes não são designados para intervenções específicas pelo investigador, tal como acontece num ensaio clínico. Os participantes podem receber intervenções ou procedimentos como parte dos seus cuidados médicos de rotina, mas os participantes não são designados para intervenções específicas pelo investigador. Tais intervenções podem envolver produtos medicinais, como medicamentos ou dispositivos médicos, procedimentos médicos ou alterações de comportamento, como por exemplo no regime alimentar.(7)

De uma forma geral, fala-se em eficácia associada aos resultados dos ensaios clínicos e em efetividade aos resultados da prática clínica real. Esta diferença entre os dois conceitos torna os estudos clínicos ou observacionais importantes na obtenção de dados de eficácia e segurança dos medicamentos em condições reais de utilização.(6)

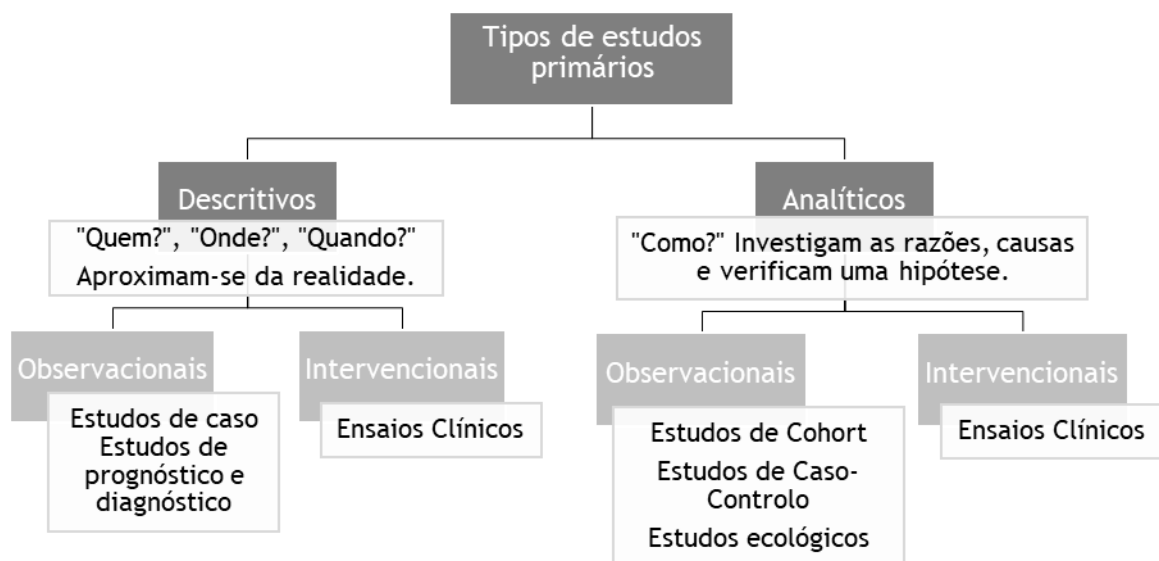


Figura 1: Tipos de estudos primários na investigação [adaptado de (5,6)].

4.1.2. Como se classificam os ensaios clínicos?

Existem diversos sistemas de classificação dos ensaios clínicos: segundo o seu objetivo, segundo a fase de desenvolvimento ou segundo o desenho do estudo.(6)

Segundo o seu objetivo, o ensaio clínico pode ser de farmacologia humana, confirmatório, exploratório ou de uso terapêutico, que se correlaciona com as diferentes fases de desenvolvimento (Figura 2).(8,9)

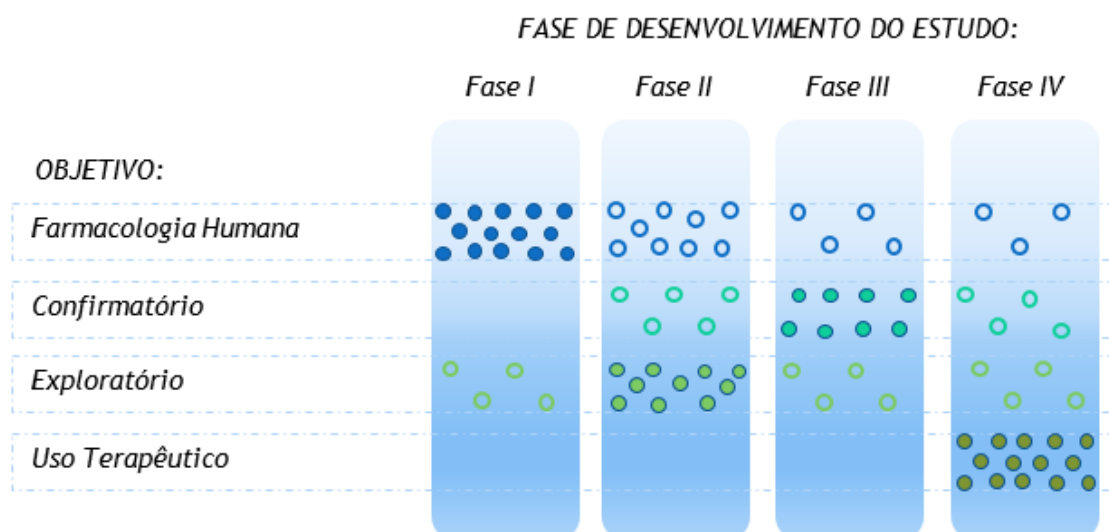


Figura 2: Relação entre as fases de desenvolvimento e os tipos de estudos segundo o objetivo que podem ser realizados durante o ensaio clínico. Os círculos preenchidos mostram os tipos de estudos mais frequentemente realizados numa certa fase de desenvolvimento, os círculos abertos mostram certos tipos de estudos que podem ser conduzidos nessa fase de desenvolvimento, mas são menos usuais. A quantidade de círculos pretende simular a frequência do tipo de estudo em cada fase de desenvolvimento do estudo. [adaptado de (7,8)]

4.1.3. Quais são as fases de desenvolvimento de um ensaio clínico?

O ensaio clínico corresponde a um dos estágios finais de um longo e cuidadoso processo de investigação, processo esse estruturado em duas grandes etapas: descoberta e desenvolvimento.(9,10)

A **etapa da descoberta** consiste no estudo da doença, na identificação de possíveis alvos terapêuticos e na procura de novas moléculas que alcancem o objetivo pretendido. Posteriormente, o medicamento passa para a fase pré-clínica da investigação, onde é administrado e testado em células animais, com o objetivo de recolher dados que possam ser extrapolados para os seres humanos e, assim, passar para a fase clínica.

A **etapa de desenvolvimento** corresponde à fase clínica, ou seja, ao ensaio clínico propriamente dito, em que algumas das atividades realizadas podem mesmo decorrer durante o período de produção e comercialização do novo fármaco.(10)

Após a conclusão do ensaio clínico, são reunidas todas as informações pré-clínicas e clínicas e é avaliado se foram alcançadas a segurança e eficácia necessárias para autorizar o registo do novo medicamento.(9)

A classificação das fases de um ensaio clínico proposta pela *Guideline E8: General considerations for clinical trials - International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (8), baseia-se no objetivo do ensaio e considera a existência de quatro fases de desenvolvimento diferentes (I a IV) e, ainda, de uma nova fase emergente designada por fase zero (Figura 8 do Anexo I). É importante perceber que estas fases não têm necessariamente que seguir uma sequência e não são obrigatórias no plano de desenvolvimento de um produto. Para além disso, a fase de desenvolvimento não fornece uma base adequada para a classificação do ensaio clínico, uma vez que o mesmo ensaio pode combinar várias fases com objetivos diferentes.(9)

Fase 0

Nos últimos anos, tem sido introduzida uma nova fase na investigação designada de fase 0 (zero) ou ensaios de microdosagem. É um termo ainda pouco utilizado, mas que pode ter um papel fulcral no estudo de alguns elementos essenciais da farmacologia humana nas etapas mais tardias da fase pré-clínica do desenvolvimento de medicamentos.(9)

Esta fase precede a Fase I do processo de desenvolvimento clínico com exposição de um pequeno número de voluntários humanos e não tem um objetivo terapêutico ou diagnóstico. Os estudos de fase 0 fornecem uma oportunidade para obter dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos de novas moléculas em humanos com testes pré-clínicos reduzidos e, assim, identificar compostos promissores com maior rapidez e precisão.(11)

Nesta fase, os participantes são sujeitos a doses subterapêuticas em que o risco de toxicidade é muito menor que nos ensaios convencionais de fase I, no entanto, é necessária monitorização rigorosa. Em contrapartida, nem sempre é possível prever os efeitos farmacológicos para a dose pretendida, sendo esta a principal razão pela baixa popularidade destes estudos. Tem ainda vantagens a nível financeiro e ético em comparação com os estudos de fase I, uma vez que permite reduzir os custos gerais de desenvolvimento de medicamentos ao utilizar quantidades muito reduzidas de compostos e permite reduzir os estudos em animais.(9,12)

Fase I

Os estudos nesta fase do desenvolvimento, não têm objetivos terapêuticos e são conduzidos em pequenas populações de voluntários saudáveis ou então, alternativamente, pacientes selecionados com a finalidade de determinar a toxicidade, absorção, distribuição, metabolismo, excreção, duração de ação e interações medicamentosas e alimentares do medicamento experimental. Cerca de 20% de todos os ensaios da fase I, por exemplo, no caso dos citotóxicos, são realizados em pacientes com a condição ou patologia em estudo e não em voluntários saudáveis, devido à sua potencial toxicidade.(8,9,13)

Fase II

Após a conclusão bem-sucedida da fase I, é testada a segurança e eficácia do medicamento experimental numa população de indivíduos maior e que possuam a doença ou condição em estudo. O principal objetivo é observar o efeito terapêutico do tratamento nos indivíduos, o qual é considerado ativo se houver resposta por parte de uma porção significativa dos participantes, e estimar a dose adequada para os estudos posteriores. Outras finalidades adicionais incluem a avaliação de potenciais *endpoints*, de regimes terapêuticos e de populações-alvo (p. ex., idade, género, estágio/grau da doença) para os estudos posteriores.

Fase III

Posteriormente à demonstração da eficácia do medicamento experimental, segue-se a sua comparação com o tratamento padrão para a doença ou condição em estudo, envolvendo um número substancial de participantes. Tem ainda como objetivo explorar a relação dose-resposta ou a administração a populações mais amplas em diferentes estágios da doença ou em combinação com outros fármacos.

Fase IV

A última fase decorre depois da aprovação do fármaco no mercado e, por isso, estes estudos são também designados ensaios de vigilância pós-comercialização da segurança (farmacovigilância). Estes estudos não são considerados necessários para a aprovação do fármaco, mas são importantes para a otimização da sua utilização. Continua a ser um dos objetivos desta fase o estudo da eficácia/efetividade do medicamento e também das interações medicamentosas com tratamentos concomitantes e da relação dose-resposta. (8,9)

4.1.4. Que tipos de desenhos de ensaios clínicos podem ser realizados?

A integridade científica do ensaio clínico e a credibilidade dos dados resultantes do mesmo dependem substancialmente do desenho do estudo, que pode ser classificado de acordo com:

- O método de alocação dos participantes quer no grupo de tratamento, quer no grupo de controlo (ensaio controlado não randomizados ou randomizados);
- A ocultação, ou seja, o conhecimento dos participantes ou dos investigadores ou, ainda, de ambos sobre a distribuição dos participantes em cada grupo (ensaio simples ou duplamente cegos);
- A magnitude da diferença da eficácia entre os grupos de tratamento e controlo que é esperada (ensaio de superioridade, não-inferioridade ou equivalência). (9,14,15)

Ensaio clínico controlado não randomizado

Os participantes são alocados nos grupos de tratamento ou de controlo pelo investigador. Os grupos de controlo podem ser controlos concomitantes ou controlos históricos, sendo que neste último, todos os participantes recebem o medicamento em estudo e os resultados são comparados quer com o historial do indivíduo, quer com grupos de controlo de estudos anteriores. Por vezes, no mesmo ensaio clínico podem existir mais do que dois grupos de tratamento concomitantes, por exemplo, quando doses diferentes devem ser comparadas. (9,15)

Ensaio clínico controlado randomizado

Os participantes são atribuídos de forma aleatória quer ao grupo de tratamento quer ao de controlo, de maneira a que cada um tenha a mesma probabilidade de ser incluído num grupo ou noutro. Esta forma de alocação é a que implica menor risco de viés nos resultados e pode ser realizada de vários modos, por exemplo, por envelopes fechados, por sequências geradas a computador ou por números aleatórios. (6,15)

Dentro dos ensaios clínicos randomizados podemos ter dois tipos diferentes: ensaios em paralelo ou cruzados.

Ensaio em paralelo

Após a randomização dos participantes, estes permanecem no grupo a que foram atribuídos durante todo o ensaio (Figura 3). O desenho de estudo em paralelo é aplicado a estudos comparativos: a um dos grupos é administrado o medicamento em estudo e ao outro grupo é administrado o placebo ou tratamento padrão já existente e com o qual se pretende fazer uma comparação. Pode ainda acontecer que os dois grupos recebam o tratamento padrão, sendo que a um deles é dado adicionalmente o medicamento em estudo. (6,9,15)

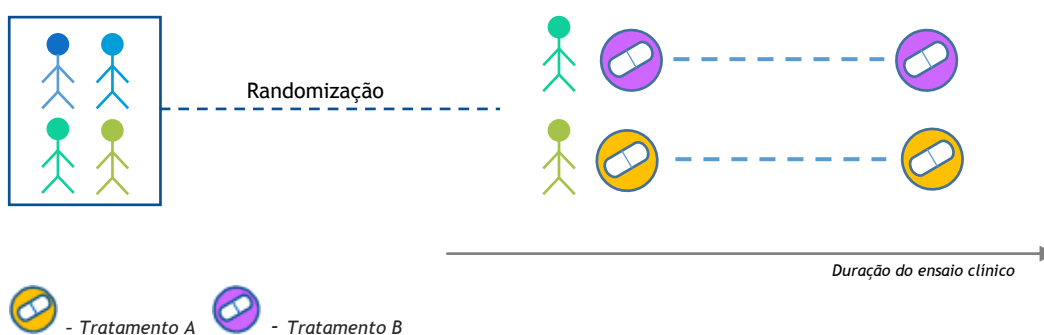


Figura 3: Ensaio clínico randomizado paralelo.

Ensaio Cruzados

Após a randomização, os participantes são sujeitos a uma sequência de tratamentos diferentes (Figura 4). Por exemplo, alguns indivíduos receberão primeiro o tratamento padrão ou o placebo e de seguida o medicamento em estudo; ao mesmo tempo os indivíduos de outro grupo receberão primeiro o medicamento em estudo e, posteriormente, o tratamento padrão ou o placebo.

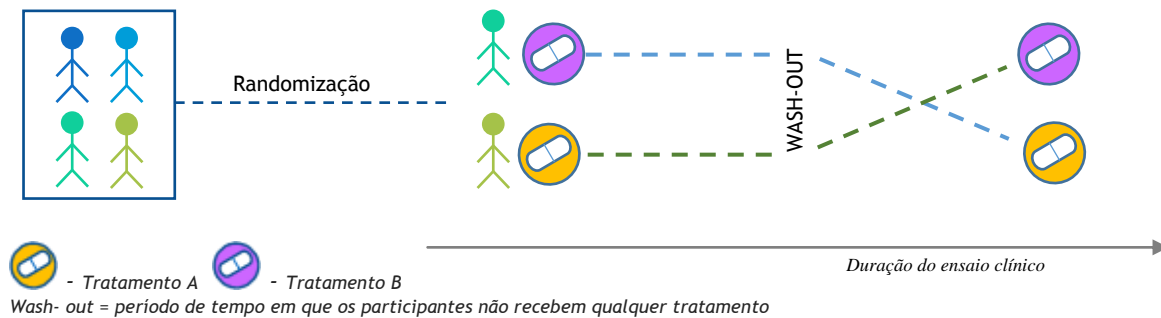


Figura 4: Ensaio clínico randomizado cruzado.

Cada tratamento é iniciado a um ponto equivalente aos dois grupos e cada indivíduo serve como o seu próprio controlo, ou seja, neste tipo de ensaio não existe um grupo de comparação em separado tal como nos ensaios em paralelo. Para além disso, tem a vantagem de eliminar as diferenças individuais dos participantes em relação ao efeito global do tratamento.

No entanto, é importante que a condição ou doença em estudo não se altere ao longo do tempo e que os efeitos de um tratamento desapareçam antes da administração do próximo. Para tal, torna-se relevante a existência de um período de *wash-out* entre os dois tratamentos diferentes, ou seja, um período de tempo em que os participantes não recebem qualquer tratamento.(9,15)

Ocultação nos Ensaio Clínicos Randomizados

O processo de ocultação de elementos do estudo, tais como, a designação do grupo onde o participante está incluído ou o agente de tratamento, permite eliminar o viés nos ensaios clínicos, minimizar as ameaças à validade interna e fortalecer, assim, a validade externa e melhorar os resultados. É principalmente aplicada nos ensaios randomizados onde a alocação para cada participante não é revelada e pode também ser aplicado ao investigador, para evitar que sejam influenciados por essa mesma informação.(16,17)

O nível de ocultação pode ser nula, simples, dupla ou tripla:

Ensaio sem ocultação: todas as partes intervenientes no ensaio clínico conhecem a alocação (grupo experimental vs grupo controlo) e o tratamento.(17)

Ensaio Simples: apenas o investigador ou apenas o participante desconhece a alocação e o tratamento. (16)

Ensaio Duplamente Cegos: nem o participante nem o investigador têm conhecimento da alocação e do tratamento. (17)

Ensaio Triplamente Cegos: os participantes, o investigador e os responsáveis pela recolha e análise de dados não estão informados da alocação e tratamento. (18)

Ensaio de Superioridade, Não-Inferioridade ou Equivalência

O desenho dos ensaios clínicos pode ainda ser classificado de acordo com o tipo de comparações que nele são realizadas e estudadas. Nos **ensaio de superioridade**, a eficácia de um medicamento experimental é convincentemente estabelecida, ou seja, nestes estudos é demonstrada a superioridade do medicamento experimental relativamente ao placebo ou ao tratamento padrão. No entanto, por vezes o produto em estudo não é comparado ao tratamento de referência com o objetivo de demonstrar superioridade, isto é, tratam-se de **ensaio de não-inferioridade** em que a finalidade é mostrar que a eficácia do medicamento experimental não é inferior à do tratamento já existente. Podemos ainda ter **ensaio de equivalência**, onde se pretende mostrar que a resposta a dois ou mais tratamentos não difere de forma clinicamente significativa e importante. (9)

4.1.5. Quem intervém nos ensaios clínicos?

A exigência e complexidade associadas ao processo de desenvolvimento de ensaios clínicos implicam o envolvimento de um conjunto diversificado de intervenientes, os quais são simplifadamente descritos na Figura 9 do Anexo II, bem como o papel de cada um. (2,3,6,10,14)

4.2. Onde encontrar informação sobre Ensaio Clínicos?

Informação fidedigna sobre ensaios clínicos já realizados ou a decorrer pode ser encontrada em revistas científicas de elevado fator de impacto, cumprindo requisitos rigorosos de publicação de estudos clínicos, como por exemplo:

- **Cochrane Library**



O principal recurso para revisões sistemáticas em cuidados de saúde, que está disponível em www.cochranelibrary.com. Inclui uma base de dados atualizada de forma regularmente por equipas de vários autores.

- **The New England Journal of Medicine**



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Inclui artigos científicos de alta qualidade, revistos por pares de peritos e conteúdo clínico relevante para médicos, farmacêuticos, enfermeiros e outros profissionais de saúde. Esta revista pode ser consultada em www.nejm.org.

- **The Lancet**

THE LANCET

Corresponde a um conjunto de revistas científicas, de várias áreas da medicina e das ciências da saúde, que estão disponíveis para consulta em www.thelancet.com.

- **Journal of the American Medical Association (JAMA)**



Uma revista científica médica internacional, de revisão por pares, da JAMA Network. Todos os artigos científicos são disponibilizados de forma gratuita 6 meses após a sua publicação no site jamanetwork.com/journals/jama.

- **British Medical Journal (BMJ)**



Uma revista médica internacional, de revisão por pares, onde são publicados artigos originais de investigação científica na área da medicina, artigos de revisão, notícias, cartas e, ainda, artigos de cariz clínico, social, político e económico, estando disponível em www.bmj.com.

Acerca da regulamentação que é aplicada nos ensaios clínicos, é possível recorrer aos seguintes locais na Internet:

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



É possível encontrar no site do Infarmed uma secção dedicada aos ensaios clínicos, desde informações gerais e procedimentos, a legislação em vigor a nível nacional.

Website da Comissão de ética para a Investigação Clínica (CEIC)



Contém toda a legislação nacional e internacional aplicável aos ensaios clínicos.

Website da Agência Europeia do Medicamento (EMA)



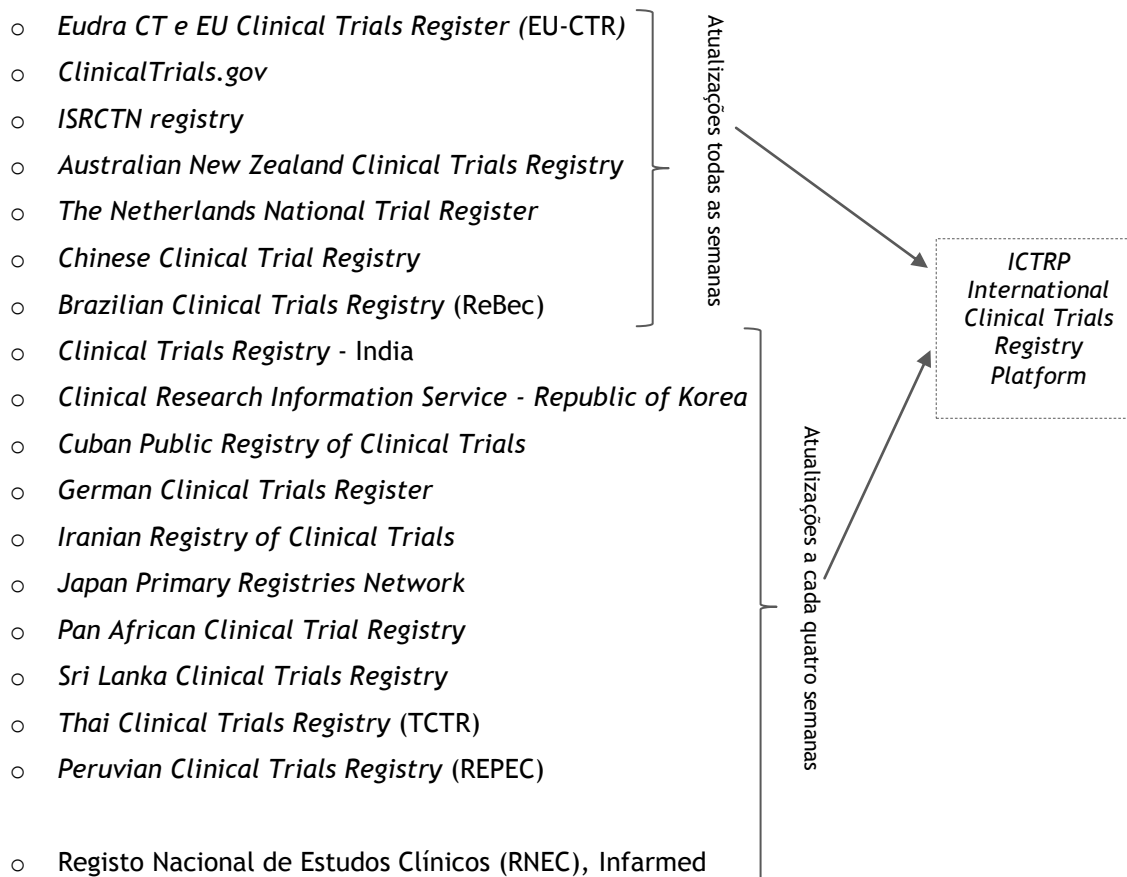
Contém informações sobre os pedidos de autorização para a realização dos ensaios clínicos na União Europeia (UE).

EudraLex - Clinical trials guidelines Volume 10



Inclui documentos que serão revistos e atualizados de acordo com as alterações exigidas pelo Regulamento UE n.º 536/2014 relativos aos ensaios clínicos. Contém duas partes distintas, uma relativa aos ensaios clínicos autorizados segundo a Diretiva 2001/20/EC e outra relativa aos que foram autorizados segundo o novo regulamento já referido.

4.2.1. Bases de dados para pesquisa de Ensaios Clínicos



O portal de pesquisa *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), da Organização Mundial de Saúde (OMS), tem como objetivo fornecer uma plataforma informática de acesso a informações sobre todos os ensaios clínicos a decorrer assim como sobre os que já estão concluídos.



Fornecer uma base de dados que permite a pesquisa de informações sobre ensaios clínicos realizados em todas as partes do mundo. Devido aos vários requisitos para o registo de ensaios em todo o mundo, muitos ensaios multicêntricos multinacionais são registados, nesta base de dados, mais do que uma vez. Desta forma, quando se pretender obter mais informações sobre a realização de um ensaio clínico num dado país, para evitar a obtenção de ensaios clínicos em duplicado (ou repetido ainda mais vezes), deverá obter-se o número de identificação (designado por ID) atribuído ao ensaio clínico pretendido e pesquisar-se noutra base de dados, que será o RNEC no caso de Portugal.

4.3. Enquadramento Legal dos Ensaios Clínicos

A execução de ensaios clínicos deve ter como princípio fundamental a proteção dos direitos dos participantes e da dignidade do ser humano no que diz respeito às intervenções da biologia e da medicina, tal como resulta da Declaração de Helsínquia. A proteção dos participantes é garantida através da avaliação dos riscos baseada nos resultados dos testes toxicológicos preliminares aos ensaios clínicos, pelo controlo por parte das comissões de ética e das autoridades competentes dos estados-membros e, ainda, pelas normas de proteção de dados pessoais.(19,20)

No sentido de harmonizar os procedimentos administrativos e regulamentares dos estados-membros relativamente às Boas Práticas Clínicas nos ensaios clínicos, foi criada, em maio de 2004 a **Diretiva 2001/20/CE** que estabeleceu, também, a primeira base de dados europeia (EudraCT) e o portal Eu-CTR. Cada estado-Membro ficou responsável por transpor a referida Diretiva para a legislação nacional, sendo que atualmente vigora em Portugal a **Lei n.º 21/2014 de 16 de abril** também conhecida por Lei da Investigação Clínica, posteriormente alterada pela Lei n.º 73/2015 de 27 de julho.

No entanto, a Diretiva 2001/20/CE será revogada pelo **Regulamento Europeu n.º 536/2014** quando este for implementado na totalidade. Este regulamento será aplicável seis meses após ser publicado um aviso no Jornal Oficial da UE, informando ainda que deixará de existir o portal EudraCT para passar a existir o portal EUPD (EU Portal and EU Database) e uma nova base de dados que pretende harmonizar totalmente os procedimentos relativos aos ensaios clínicos. Esta sequência de eventos encontra-se esquematicamente representada na Figura 5.(19,21)



Figura 5: Evolução da legislação aplicada aos estados-membros da UE sobre os ensaios clínicos. [adaptado de (19,21)]

4.4. Setor de ensaios clínicos nos SFH

Em Portugal, a maioria dos ensaios clínicos decorrem em hospitais e, portanto, torna-se relevante que esta secção do Manual se foque principalmente no desenvolvimento dos mesmos nos SFH, onde serão abordados os passos fundamentais para a realização dos ensaios clínicos.(10) Para tal, é necessário que os hospitais onde se irão realizar os ensaios clínicos sejam considerados centros de estudos clínicos, sendo, para isso, fundamental que os SFH possuam os meios materiais e humanos adequados para a realização dos mesmos.(2,3)

4.4.1. Recursos materiais e humanos do Setor de Ensaios Clínicos dos SFH

O planeamento das instalações dos SFH deve realizar-se tendo em consideração o seguinte conjunto de premissas:

- a. Tipo de hospital (central, distrital, especializado);
- b. Lotação do hospital;
- c. Movimento assistencial previsto para o hospital;
- d. Funções solicitadas;
- e. Existência de distribuição de medicamentos em ambulatório;
- f. Desenvolvimento informático do hospital.(22)

Os SFH em que decorram ensaios clínicos devem possuir uma área segregada para o medicamento experimental, garantindo a integridade do seu circuito como medicamento. Esta área deve possuir as seguintes condições físicas mínimas:

- Espaço físico próprio, com acesso condicionado apenas a pessoal autorizado;
- Estruturas para armazenamento da documentação;
- Estruturas adequadas para armazenamento da medicação em ensaio clínico, separada por ensaios clínicos diferentes, com armários e frigoríficos próprios com fechadura, e uma área de quarentena separada (para o material devolvido ou que não se encontre em condições para ser cedido) e monitores calibrados de temperatura e humidade acoplados a alarmes sonoros;
- Um gabinete de atendimento para os participantes do ensaio;
- Acesso à área de manipulação de fármacos (p. ex., câmara de fluxo laminar vertical, localizada no interior de sala limpa, para reconstituição e/ou diluição de medicamento injetável experimental, quando necessário).(23)

A disposição, a conceção e o funcionamento das instalações e do equipamento no Setor de Ensaio Clínicos deve ter como objetivo a minimização de erros e permitir uma limpeza e manutenção eficazes, evitando a contaminação e outros efeitos indesejáveis para a qualidade do medicamento experimental.

Em cada área dos SFH deve existir um número suficiente de trabalhadores competentes e devidamente qualificados para garantir o correto funcionamento do Setor de Ensaio Clínicos, que devem receber formação inicial e contínua no âmbito da teoria e aplicação do conceito de qualidade farmacêutica e das Boas Práticas de fabrico.(24)

Os SFH deverão indicar formalmente o responsável pelos produtos investigacionais e auxiliares no âmbito dos ensaios clínicos, o qual fica responsável pela gestão de amostras durante todo o desenvolvimento do ensaio clínico, face ao investigador e ao monitor.(23) Por exemplo, num hospital com lotação de 500 camas deve existir pelo menos um farmacêutico hospitalar responsável pelos ensaios clínicos, sendo que cada farmacêutico poderá ser responsável por 15 ensaios, no máximo. Num hospital onde o número de ensaios clínicos seja mais reduzido, deverá existir um farmacêutico responsável por este setor, ainda que em tempo parcial.(22,23)

4.4.2. Documentos essenciais para a realização do ensaio clínico

O investigador deve organizar e reunir todos os documentos necessários para a realização do ensaio clínico e que permitam avaliar a condução de um estudo e a qualidade dos dados obtidos, mantendo uma cópia de cada um nos SFH, e que incluem:

- Protocolo do ensaio clínico;
- Brochura do investigador;
- Caderno de registo de dados do ensaio clínico;
- Declaração de consentimento informado dos participantes;

- Pedido de autorização para a realização do ensaio clínico apresentado ao Infarmed;
- Pedido de autorização para a realização do ensaio clínico apresentado à CEIC;
- Pedido de autorização para a realização do ensaio clínico apresentado ao Conselho de Administração (CA) do hospital;
- Pedido de autorização para a realização do ensaio clínico apresentado ao Encarregado de Proteção de Dados (EPD/DPO - *Data Protection Officer*);
- Dossier do Medicamento Experimental;
- Outra documentação que se julgue relevante.

Elaboração do protocolo do ensaio clínico

O protocolo do ensaio clínico é definido, segundo a Lei n.º 21/2014 de 16 de abril, como o documento que descreve a justificação, os objetivos, a conceção, a metodologia, a monitorização, os aspetos estatísticos, a organização e a condução de um estudo, assim como o arquivo dos respetivos registos, incluindo as versões sucessivas e alterações do mesmo documento.(2,3) Geralmente, deve incluir os tópicos descritos a seguir.

1. Informação Geral

- Título do protocolo, número de identificação do protocolo e data;
- Nome e morada do promotor e monitor (se for diferente do promotor);
- Nome da pessoa autorizada a assinar o protocolo para o promotor;
- Nome do investigador que está responsável por conduzir o ensaio clínico e a morada e telefone do local onde se vai realizar o ensaio;
- Nome e morada do(s) laboratório(s) clínico(s) envolvidos na realização do ensaio.

2. Informação Específica

- Nome e descrição do produto em investigação;
- Resumo das informações de outros estudos não-clínicos que possam ter importância clínica significativa e de outros ensaios clínicos que possam ser relevantes;
- Resumo dos potenciais riscos e benefícios conhecidos para os intervenientes;
- Descrição e justificação da via de administração, dosagem, regime de dosagem e período de tratamento;
- Uma declaração de que o estudo será conduzido em conformidade com o protocolo, as Boas Práticas Clínicas e as exigências regulamentares aplicáveis;
- Descrição da população a ser estudada;
- Referências à literatura e dados que possam ser relevantes e que sirvam de base para o ensaio clínico.

3. Objetivos do ensaio

- Descrição detalhada dos objetivos e do propósito do estudo.

4. Desenho do estudo

- Descrição do tipo ou desenho do ensaio clínico a ser realizado e um diagrama com os procedimentos, estágios e *endpoints* primários e secundários;
- A duração esperada da participação dos intervenientes e uma descrição da sequência e duração de todos os períodos do ensaio, incluindo o *follow-up*.

5. Seleção dos participantes

- Descrição dos critérios de inclusão e de exclusão dos participantes, assim como os critérios de retirada do estudo.

6. Descrição do tratamento

- Nome do medicamento experimental, dosagem, esquema de doses, via de administração e período de tratamento;
- Procedimentos para monitorização da *compliance* dos doentes.

7. Avaliação da Eficácia e da Segurança

- Especificação dos parâmetros de eficácia e segurança e os métodos;
- Procedimentos para relatar e registar eventos adversos e doenças intercorrentes;
- Tipo e duração do *follow-up* após os eventos adversos.

8. Estatística

- Descrição dos métodos estatísticos a ser implementados;
- Número de participantes incluídos no ensaio e justificação;
- Nível de evidência a ser utilizado;
- Critérios para término do ensaio;
- Procedimentos para reportar qualquer desvio do plano estatístico original e justificação;
- Seleção dos indivíduos a ser incluídos na análise.

9. Acesso direto a Dados e/ou Documentos

- O promotor deve assegurar que é especificado por escrito que o investigador/instituição permite a monitorização do ensaio clínico, a realização de auditorias e inspeção regulamentar, fornecendo acesso direto aos dados e/ou documentos.

10. Controlo de Qualidade e Garantia da Qualidade

11. Ética

- Descrição de considerações éticas relacionadas com o ensaio clínico.

12. Manipulação de Dados e Manutenção de Registos

13. Financiamento e Seguro

14. Política de publicação

15. Suplementos (14)

Elaboração da brochura do investigador

A brochura do investigador corresponde a uma compilação de dados clínicos e não clínicos que possam ter alguma relevância para o desenvolvimento do ensaio clínico. O tipo e a extensão da informação incluída neste documento depende da fase de desenvolvimento do medicamento experimental em estudo e é, geralmente, revista uma vez por ano ao longo do ensaio. A seguir serão delineados os tópicos com a mínima informação que a brochura do investigador deve abranger:

1. Considerações Gerais

- Título: deve incluir o nome do promotor, a identificação do produto em investigação, e a data de lançamento;
- Declaração de confidencialidade.

2. Índice

3. Resumo

- Informação física, química, farmacêutica, farmacológica, toxicológica, farmacocinética, metabólica e clínica que seja relevante para o desenvolvimento do produto em investigação.

4. Introdução

- Deve incluir a designação química do medicamento experimental, os princípios ativos, a classe farmacológica do mesmo e indicações profiláticas, terapêuticas ou diagnósticas que possa exercer.

5. Formulação e Propriedades Físicas, Químicas e Farmacêuticas

- A descrição da formulação permite a tomada de medidas de segurança, no caso de ser necessário, durante o ensaio e, ainda, instruções para o armazenamento e manuseamento da forma de dosagem.

6. Estudos Não-Clínicos

- Resumo de todos os estudos não-clínicos realizados sobre o produto em investigação, assim como, a metodologia aplicada, os resultados e uma discussão sobre os mesmos.

7. Efeitos em Humanos

8. Resumo de Dados e Orientações para o Investigador

- Tem como objetivo fornecer ao investigador todos os dados necessários e a avaliação das implicações da informação para futuros ensaios clínicos. Se possível, devem ser referenciados estudos publicados sobre produtos relacionados para o que o investigador possa antecipar reações adversas ou outros problemas.

Para uma informação mais detalhada dos tópicos da brochura do investigador, recomenda-se a consulta da *Guideline for Good Clinical Practice E6 (R2) da ICH*. (14)

Elaboração do caderno de registo de dados do ensaio clínico

O Caderno de Registo de Dados constitui o documento no qual são registados todos os dados acerca dos participantes durante o ensaio clínico, respeitando o respetivo protocolo. Juntamente com os documentos-fonte, representam elementos fundamentais na monitorização do ensaio clínico, bem como no caso de auditorias e inspeções. (6,14,25)

O protocolo do ensaio clínico define o tipo de informação que deve constar neste caderno e o seu formato pode ser em papel ou eletrónico, designando-se usualmente por CRF ou *e-CRF - electronic Case Report Form*. (6,25) O desenho do CRF deve basear-se na recolha da informação que se considera indispensável para avaliar os *endpoints* principais e deve facilitar a reprodução dos dados obtidos, do tratamento estatístico e do relatório final do ensaio clínico, respeitando sempre o anonimato dos participantes. (26)

Existem algumas características básicas comuns a todos os CRF, entre os quais se destacam os seguintes:

1. **Dados que estabelecem o estado inicial de cada participante no ensaio clínico**, tais como, identificação do sujeito (sem fazer referência ao seu nome ou algo que possa indicar o mesmo), identificação do centro de estudo, dados demográficos (idade, peso, altura, sexo, raça), sinais vitais (valores de pressão arterial, frequência cardíaca, temperatura e outros) e critérios de seleção.
2. **Dados relativos ao seguimento do ensaio**: datas das visitas, esquema de tratamento, evolução do paciente e justificação da retirada do tratamento, quando ocorre. (6)

Consentimento informado

O consentimento informado consiste na decisão expressa pelos indivíduos de participar no ensaio clínico, tomada de livre vontade pela própria pessoa dotada de capacidade ou, na falta desta, pelo representante legal, e após ser informada de todos os aspetos sobre o ensaio que possam ser relevantes para a sua decisão em participar.

Idealmente, o consentimento deve constar numa forma escrita, assinada e datada. (2,3,14) O principal objetivo deste procedimento é fornecer informações suficientes a um indivíduo voluntário, numa linguagem que seja de fácil compreensão para o mesmo, para que possa decidir se quer ou não integrar o ensaio clínico. (27) Deve, ainda, informar-se o participante que poderá, em qualquer momento, abandonar o ensaio, sem que haja consequências diretas ou alterações nos cuidados de saúde que lhe são ou serão prestados. (2,6)

Quando existe limitação do participante para poder deliberar se pretende entrar no ensaio clínico, quer seja menor de idade ou maior mas incapaz de dar o seu consentimento, é nomeado um representante legal ao qual deve ser prestada toda a informação necessária para a decisão. (2,3)

Pedido de autorização para a realização de ensaio clínico ao Infarmed e à CEIC

A realização de ensaios clínicos em Portugal requer autorização do Infarmed e de parecer favorável da CEIC, e ambos os pedidos devem ser efetuados através de submissão eletrónica pela plataforma RNEC, após pagamento de uma taxa fixada pela Portaria n.º 63/2015, de 5 de março.(28)

No entanto, antes de apresentar um pedido às autoridades nacionais competentes, o requerente deve obter o número EudraCT, que é único e identifica o protocolo de um ensaio clínico, e que é atribuído pelo sistema comunitário EudraCT de acordo com o procedimento descrito na versão em vigor do documento *Detailed guidance on the European clinical trials database - European Commission*.(29,30)

Geralmente, no prazo máximo de 30 dias, o conselho diretivo do Infarmed delibera sobre o pedido de autorização, enquanto a CEIC dispõe de um prazo máximo de 60 dias, a contar da data de receção do pedido para comunicar o seu parecer fundamentado ao requerente. Só em casos especiais é que se justifica a prorrogação do prazo máximo estabelecido.(2,3,19)

Pedido de autorização para a realização de ensaio clínico ao CA do hospital

Para a realização do ensaio clínico no hospital, deve ser solicitada previamente autorização ao CA do mesmo, seguindo os requisitos e procedimentos próprios impostos pela própria instituição hospitalar.

Pedido de autorização para a realização de ensaio clínico ao EPD

É necessária, ainda, a autorização do EPD, pessoa que, de acordo com o Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados, deverá estar em condições de desempenhar as suas funções e atribuições com independência. O EPD possui como missão controlar e fiscalizar o processamento de dados pessoais e assegurar o respeito pelos direitos do homem e pelas liberdades e garantias consagradas na Constituição e no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados.(31)

A investigação clínica implica a recolha, registo e processamento de dados pessoais e, por isso, implica que o tratamento destes dados seja sujeito a controlo prévio pelo EPD para que possa ser autorizada a realização do ensaio clínico.(32)

Dossier do medicamento experimental

O dossier do medicamento experimental corresponde ao conjunto das informações sobre a qualidade do medicamento experimental, incluindo produtos de referência e placebos, sobre o fabrico e controlo do mesmo, bem como dos resultados de estudos não clínicos e da sua utilização clínica.

No entanto, se o medicamento em estudo possuir uma autorização de introdução no mercado na UE ou noutro país em que sejam aplicadas as Boas Práticas da ICH, é dispensável a apresentação do dossier do medicamento experimental.(30)

4.4.3. Documentos essenciais após a conclusão do ensaio clínico

Após a conclusão do ensaio clínico, todos os documentos referidos anteriormente devem ser arquivados nos SFH juntamente com os seguintes:

- Inventário do circuito do medicamento experimental, contabilizando a quantidade de medicamento experimental que foi rececionada, dispensada e devolvida pelos participantes (Tabelas 2 e 3 do Anexo III e Anexo IV);
- Documentos relativos à destruição do medicamento, quando esta é realizada no local do estudo;
- Relatório final do ensaio clínico, documentando a data da sua conclusão;
- Relatório do estudo clínico, reportando todos os resultados e interpretações do ensaio.(14)

O Setor de Ensaio Clínicos nos SFH deve possuir uma área de acesso restrito para armazenar toda a documentação mencionada, a qual apenas poderá ser acedida pelos intervenientes no ensaio clínico devidamente autorizados.

4.5. Circuito do medicamento experimental

Nos estabelecimentos de saúde onde se realizam ensaios clínicos, os medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para facilitar a sua administração, devem ser armazenados e dispensados pelos respetivos SFH ou serviço farmacêutico idóneo. Num hospital, os SFH são, assim, responsáveis por realizar os registos e a confirmação do armazenamento dos medicamentos destinados aos ensaios clínicos, garantindo acima de tudo a respetiva segurança, transparência, responsabilidade e rastreabilidade.(2,3)

No entanto, há determinados procedimentos que devem ser respeitados, cuja elaboração é da responsabilidade do promotor, de forma a assegurar que a instituição que vai receber o medicamento experimental e todas as partes envolvidas (p. ex., investigador, monitor, SFH) possuam as instruções necessárias para o seu correto manuseamento ao longo de todas as etapas do seu circuito.(14)

O circuito do medicamento experimental pode ser dividido em 6 etapas fundamentais:

1. Receção;
2. Armazenamento;
3. Preparação;
4. Dispensa;
5. Recolha;
6. Devolução ou destruição.

Os SFH devem manter os registos da receção do medicamento e dos produtos auxiliares à investigação, do inventário da medicação e da devolução da medicação. Estes registos devem incluir datas, quantidades, n.º de lote, prazos de validade e os códigos exclusivos atribuídos ao medicamento e ao estudo em causa.(14)

4.5.1. Receção

Os SFH são responsáveis pela verificação e confirmação da chegada do medicamento e produtos auxiliares à investigação, ao hospital, nas condições técnicas exigidas. Por outro lado, o promotor deve fazer prova das condições de transporte do medicamento e dos produtos auxiliares, especialmente, se se tratar de medicação termolábil.(23)

Pode ser elaborado um impresso com o inventário do medicamento experimental em estudo, com o objetivo de facilitar o registo de todas as informações que se considerem necessárias no ato da receção, tais como por exemplo, a data da receção, o n.º do lote, o n.º de unidades de medicamento experimental rececionadas, o prazo de validade do mesmo e o farmacêutico responsável por esta função. Propõe-se na Tabela 2 do Anexo III um exemplo para o impresso referido, permitindo, assim, assegurar a rastreabilidade do medicamento experimental durante todo o circuito, bem como o registo das informações mais importantes.

4.5.2. Armazenamento

O promotor deve determinar para o medicamento em estudo as condições de armazenamento mais adequadas, tais como o intervalo de temperaturas de armazenamento, proteção da luz, solventes e procedimentos de reconstituição e/ou diluição do produto, se necessário, devendo informar todas as partes envolvidas destas determinações. Os produtos devem ainda ser embalados para evitar contaminação e deterioração inaceitável durante o transporte e o armazenamento.(14)

Os SFH são responsáveis pelo armazenamento do medicamento e produtos auxiliares à investigação de acordo com as condições definidas pela brochura do investigador ou pelo Resumos das Características do Medicamento (RCM).(23)

O medicamento experimental deve ser armazenado numa área de acesso restrito com estruturas que permitam a separação dos medicamentos por ensaios clínicos diferentes e a respetiva identificação, onde são controladas as condições de armazenamento e realizados os respetivos registos, bem como as entradas e saídas do medicamento em impresso apropriado.

4.5.3. Preparação

No caso de ser necessário, a preparação do medicamento experimental deve realizar-se de acordo com os procedimentos, garantindo o cumprimento das Boas Práticas. A preparação de medicamentos manipulados nos SFH deve obedecer às Boas Práticas enumeradas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.(23)

4.5.4. Dispensa

Os SFH são responsáveis pela dispensa do medicamento experimental, assim como pela monitorização do estudo. O farmacêutico deve garantir que o medicamento é administrado de forma adequada e que toda a informação necessária chega ao profissional de saúde que é responsável pela administração. O acompanhamento, vigilância e controlo da distribuição, dispensa e utilização de medicamentos é uma parte integrante do ato farmacêutico.(33)

Deve proceder-se ao registo de toda a informação que se considere necessária, no ato da dispensa, no impresso do inventário do medicamento experimental, tais como por exemplo, a data da dispensa, n.º do participante, n.º de unidades de medicamento experimental dispensadas e o farmacêutico responsável por esta função. (Tabela 2 do Anexo III)

Para além disso, é importante que, no momento em que o medicamento é dispensado, os participantes fiquem esclarecidos acerca da posologia e de outros cuidados que devem ter. Podem ser elaboradas etiquetas autocolantes que veiculam esta informação de forma simplificada na embalagem do medicamento e folhetos informativos que o paciente pode levar, promovendo assim o uso correto do medicamento e o aumento da adesão à terapêutica. (Anexos V e Figura 16 do Anexo VIII)

4.5.5. Recolha

Os SFH são responsáveis pela recolha e armazenamento da medicação não utilizada ou excedente de manipulação, assim como as embalagens vazias do medicamento, num local distinto do local de dispensa para que não ocorram erros. Para uma melhor identificação da medicação devolvida, pode ser utilizada uma etiqueta de cor chamativa com a designação “MEDICAÇÃO DEVOLVIDA”, tal como se apresenta em exemplo na Figura 12 do Anexo VI.

Devem ser registadas todas as informações que se considerem necessárias no ato da devolução aos SFH, tais como por exemplo, a data, o n.º de unidades de medicamento devolvidas e o farmacêutico responsável por esta função. (Tabela 3 do Anexo III)

4.5.6. Devolução ou destruição

Os SFH são responsáveis por devolver ao promotor ou destruir a medicação de forma adequada, cumprindo o circuito definido pela instituição e satisfazendo o preceituado na lei.(23)

Devem ser registadas todas as informações que se considerem necessárias no ato da devolução ou destruição, tais como por exemplo, a data da o n.º de unidades de medicamento devolvidas e o farmacêutico responsável por esta função. (Tabela 3 do Anexo III)

Para uma melhor distinção das restantes embalagens, pode ser utilizada uma fita adesiva de cor chamativa (distinta da cor utilizada para as etiquetas da medicação devolvida) com a designação “PARA DESTRUIÇÃO” ou “DEVOLVER AO PROMOTOR” para colocar sobre a medicação a devolver, adequadamente armazenada numa área ou armário distintos dos restantes no Setor de Ensaios Clínicos. (Figuras 14 e 15 do Anexo VII)

4.6. Monitorização dos ensaios clínicos

A monitorização consiste na supervisão do progresso de todas as etapas da realização do ensaio clínico, sendo que os objetivos principais são assegurar:

- a) A proteção dos direitos e do bem-estar dos participantes;
- b) A precisão dos dados do estudo relatados;
- c) A condução do estudo em conformidade com o protocolo, com as Boas Práticas Clínicas e com as exigências regulamentares aplicáveis.(14)

O principal interveniente nesta etapa é o monitor, o profissional dotado da competência científica ou clínica necessária que é designado pelo promotor para acompanhar o desenvolvimento do ensaio clínico e para o manter permanentemente informado.(2,3) Pode ainda ocorrer o caso de ser um farmacêutico dos SFH, onde está a ser efetuado o ensaio, a ficar responsável pela monitorização, designando-se neste caso de monitorização interna.

Tal como foi referido, é fundamental que o monitor possua a formação adequada para o cargo a exercer, existindo atualmente cursos específicos dirigidos à monitorização dos ensaios clínicos e reuniões organizadas pelo promotor. As principais responsabilidades do monitor são:

- **Garantir a adequação do centro de estudo, do investigador e dos seus colaboradores:** através de visitas a potenciais centros para avaliar se cumprem os requisitos relativos aos recursos humanos, instalações, disponibilidade de equipamentos e tempo estimado para a sua realização. Uma vez selecionados os hospitais participantes no ensaio, o monitor deve assegurar-se que se mantêm as condições adequadas ao longo de todo o estudo;

- **Garantir que o investigador e os seus colaboradores estão corretamente informados sobre o ensaio clínico:** através da realização de uma visita a cada hospital participante no estudo com o objetivo de formar os membros da equipa de investigação e assegurar-se de que são reunidos todos os materiais e procedimentos necessários para o início do estudo. Normalmente, o monitor efetua também uma visita aos SFH com a finalidade de verificar que a medicação chegou nas condições ótimas, bem como para explicar os procedimentos relativos às etapas do circuito do medicamento experimental;
- **Verificar o cumprimento do protocolo do ensaio clínico e as suas modificações aprovadas:** realizando visitas a cada um dos hospitais envolvidos no estudo, em intervalos regulares, a fim de verificar a conformidade com o protocolo, garantir o registo correto e completo dos dados, bem como de certificar-se que foi obtido o consentimento informado de todos os participantes. A primeira visita de monitorização deve ser realizada o mais rapidamente possível após a inclusão do primeiro paciente no ensaio, sabendo desta forma se ocorrem erros ou incumprimentos para que se possa evitar a sua repetição nas visitas posteriores;
- **Verificar o armazenamento, distribuição, devolução e documentação do medicamento experimental:** através de visitas regulares ao local de armazenamento do medicamento, certificando-se de que é uma zona com acesso controlado, que a medicação a ser dispensada se encontra separada da medicação devolvida e devidamente assinalada, que existe controlo da temperatura na área de armazenamento e que a medicação disponível é suficiente. Do mesmo modo, deve garantir que o ato da receção, distribuição e devolução do medicamento seja adequadamente controlado e documentado em impresso próprio;
- **Realizar e verificar a manutenção dos documentos essenciais para a realização do ensaio clínico:** o monitor é responsável por garantir que os arquivos correspondentes sejam preparados, no início do estudo, de forma a manter a documentação emitida ao longo do ensaio e que o promotor deve manter. Uma vez terminado o ensaio clínico, o monitor deve efetuar uma visita a cada um dos hospitais participantes para se assegurar de que o arquivo do investigador contém todos os documentos essenciais e consolidar com outros documentos que tenham sido mantidos em separado durante a realização do ensaio clínico e preparar o arquivo definitivo. O promotor e o investigador devem arquivar o processo permanente do ensaio clínico durante, pelo menos, 25 anos após a conclusão do ensaio clínico.(6,34)

4.6.1. Tipos de Monitorização

A determinação da extensão e do tipo de monitorização a realizar deve ter em conta o objetivo, propósito, complexidade, desenho e parâmetros do estudo. De uma forma geral, pode considerar-se que existe monitorização local, monitorização centralizada e monitorização central estatística, que serão descritas em mais detalhe de seguida.(14)

Monitorização local

A monitorização local consiste em visitas periódicas pelo monitor ao local onde se está a desenvolver o ensaio. Nos estudos de fase inicial, que estão geralmente associados a um risco mais alto, adota-se uma abordagem de supervisão total garantindo que todos os dados resultantes sejam precisos. Para estudos de fase posterior ou que envolvam menos riscos, pode ser feita uma avaliação a dados-chave, para uma certa percentagem de doentes.

Geralmente, as visitas são divididas em: **visita de iniciação**, antes da abertura do local e do recrutamento do primeiro participante; **visitas intermédias**; **visita final de encerramento**. Após cada visita é realizado um relatório da mesma.(14,35)

Monitorização centralizada

A monitorização centralizada consiste na avaliação da acumulação de dados, realizada de forma atempada, apoiada por pessoas qualificadas e treinadas (como por exemplo, especialistas em análise e tratamento de dados, bioestatísticos). Este processo fornece recursos de monitorização adicionais que podem complementar e reduzir a extensão e/ou frequência da monitorização local e ajuda a fazer a distinção entre dados confiáveis e dados potencialmente não confiáveis.(14)

Monitorização central estatística

A estatística constitui uma ferramenta na monitorização central que permite identificar padrões incomuns de dados e rever dados relativos aos participantes e/ou ao centro do ensaio clínico.

Minimizar os erros desde o início do desenvolvimento do estudo também pode ajudar a reduzir a quantidade de visitas de monitorização necessárias. Os erros podem ser minimizados através da implementação de diversas ferramentas, tais como:(35,36)

- **Auditorias internas:** realização de auditorias internas aos centros de ensaio e aos SFH onde decorrem os ensaios clínicos, pelo menos uma vez por ano. Têm como principal objetivo verificar o n.º de ensaios clínicos a decorrer, o n.º de participantes envolvidos, a taxa de processos clínicos com não conformidades e entrevistar a equipa de investigação, bem como os participantes;
- **Ações de formação:** destinadas aos elementos das estruturas coordenadoras central e locais do ensaio clínico e à equipa de investigação;

- **Inquéritos de satisfação:** podem ser realizados inquéritos aos investigadores e participantes do estudo, por amostragem ou de modo sistemático, solicitando o preenchimento de impresso próprio a colocar em caixa própria ou a enviar pelo correio quando for preenchido. No Anexo IX encontra-se um exemplo de modelo para o impresso de um inquérito de satisfação dos participantes no ensaio clínico.

4.6.2. Monitorização dos SFH

Num hospital onde decorram ensaios clínicos, os SFH constituem um dos principais responsáveis pelo seu desenvolvimento e, por isso, torna-se importante garantir que todas as condições e requisitos relativos aos procedimentos do circuito do medicamento experimental são adequados e aplicados corretamente. Na Tabela 1, encontram-se simplificadas as áreas que merecem especial monitorização nos SFH.

Tabela 1: Áreas dos ensaios clínicos nos SFH que devem ser monitorizadas. [adaptada de (35)]

Arquivo da documentação	Assegurar que existe um arquivo na farmácia com todos os procedimentos relevantes e registos relacionados com o medicamento experimental.
Conformidade com o protocolo do ensaio clínico	Assegurar que os procedimentos da farmácia cumprem com o protocolo do ensaio clínico e com a regulamentação aplicável. Assegurar a conformidade com a brochura do investigador.
Armazenamento do medicamento experimental	Monitorização da temperatura de armazenamento. Assegurar, igualmente, que as condições de armazenamento são adequadas no que respeita à humidade, proteção da luz, higiene e segurança. Garantir que o acesso ao medicamento experimental é seguro e apenas concedido ao pessoal autorizado.
Rotulagem	O medicamento experimental deve apresentar-se adequadamente rotulado nos SFH e no ato da dispensa para a equipa de investigação ou para o participante.
Prazos de validade	Todos os prazos de validade devem estar de acordo com os limites exigidos e devidamente registados.
Randomização	Os procedimentos para a randomização dos diferentes tratamentos do ensaio clínico devem ser claros e as prescrições/dispensas devem ser conduzidas de acordo com a atribuição correta de randomização.
Inventário da medicação	Devem existir registos da receção e distribuição do medicamento experimental, e deve ainda ser verificado e registado em impresso próprio o controlo do stock do medicamento experimental. (Tabela 4 do Anexo IV)

4.6.3. Monitorização dos efeitos adversos do medicamento

A possibilidade de ocorrência de efeitos adversos deve ser monitorizada com frequência e detetada atempadamente, permitindo que a equipa de investigação reaja rapidamente e que a segurança dos participantes seja assegurada.

O investigador deve notificar o promotor, no prazo máximo de 24 horas, acerca de todas as reações e acontecimentos adversos graves ocorridos. Posteriormente, deverá enviar um relatório escrito pormenorizado, no prazo máximo de 5 dias. O promotor fica responsável por registar e notificar a Comissão de Ética, as autoridades competentes a nível nacional e as autoridades competentes de todos os estados-Membros envolvidos, acerca de todos os dados importantes relativos a suspeitas de reações adversas graves e inesperadas que tenham causado ou possam causar efeitos colaterais nos participantes, no prazo máximo de 7 dias a contar desde que tomou conhecimento dos mesmos.

Durante a realização do estudo e até à sua conclusão, o promotor deve apresentar anualmente à Comissão de Ética e às autoridades competentes, uma lista de todas as suspeitas de reações adversas graves ou acontecimentos adversos graves ocorridos, bem como um relatório relativo à segurança dos participantes. (2,3,35)

4.6.4. Inspeções

Tendo como principal objetivo verificar a conformidade com as Boas Práticas Clínicas e de fabrico dos medicamentos experimentais, são realizadas inspeções por iniciativa do Infarmed ou a requerimento da Comissão Europeia. (2,3) Na sequência da inspeção, será elaborado um relatório que deve ser mantido à disposição do promotor, salvaguardando os dados confidenciais.

4.6.5. Medidas preventivas em caso de falhas ou acidentes

Corte de corrente ou avaria das câmaras frigoríficas

- Deve ser retirada toda a medicação que se encontra nas câmaras frigoríficas de forma ordenada, segundo o protocolo do ensaio clínico, e colocada na câmara frigorífica do armazém central dos SFH no caso de avaria;
- Deve ser registada toda a medicação que foi deslocada, inclusive a hora, data e a pessoa responsável por esta tarefa;
- Avaliar a gravidade da ocorrência e comunicar ao investigador e ao promotor, aguardando instruções quanto às medidas a tomar.

Desvios na temperatura recomendada

- Tomar medidas para regularizar as condições de temperatura de armazenamento da medicação, a fim de evitar a sua deterioração;
- Registar a ocorrência e comunicar ao investigador e ao promotor, aguardando mais instruções.

Incêndios

- Contactar os bombeiros;
- Recorrer ao extintor que se deve encontrar bem localizado e de fácil acesso nos SFH, retirar a cavilha de segurança e apontar a neve carbónica para a base do incêndio;
- Comunicar a ocorrência ao investigador e ao promotor, após a verificação dos estragos causados pelo incêndio.

Inundação

- Retirar a medicação que esteja no frigorífico para o caso de haver corte de corrente;
- Verificar se a água consegue atingir os locais onde está armazenada a medicação, e caso isto se verifique, retirar toda a medicação;
- Comunicar a ocorrência ao investigador e ao promotor, após verificação dos estragos causados pela inundação.

5. Conclusão

O desenvolvimento deste manual tem como objetivo criar uma ferramenta útil para o farmacêutico hospitalar no âmbito do Setor de Ensaio Clínicos nos SFH. Sendo, atualmente, a área da investigação clínica bastante regulada a nível legislativo e regulamentar, a reunião, num único livro, de toda a legislação nacional e europeia aplicável até ao momento, bem como dos procedimentos necessários à adequada organização e funcionamento do Setor de Ensaio Clínicos da farmácia hospitalar, vem colmatar uma necessidade há já algum tempo sentida, em particular, pelos farmacêuticos hospitalares que iniciam a sua atividade nesta área dos SFH.

O presente trabalho, dividido em 6 capítulos, que focam as principais áreas da investigação clínica e da intervenção do Setor de Ensaio Clínicos da farmácia hospitalar, incluindo, também, anexos de interesse muito prático, contribuirá para facilitar e otimizar o trabalho do farmacêutico hospitalar afeto a este setor.

6. Referências Bibliográficas

1. Pereira J, Escoval A, Ribeiro RS, Alves R, Nogueira AM, Lopes C, et al. Ensaios Clínicos em Portugal - Consensos e Compromissos. 2016.
2. Assembleia da República. Lei n.º 21/2014, de 16 de abril - Aprova a lei da investigação clínica. Diário da República, 1A série - N.º 75 [Internet]. 2014;2450-65.
3. Assembleia da República. Lei n.º 73/2015 de 27 de julho - Primeira alteração à Lei n.º 21/2014 de 16 de abril. Diário da República [Internet]. 2015;144:5027-8.
4. Maria do Carmo Jardim Pereira do Vale. Ética da Investigação. Comissão de Ética para a Investigação Clínica, Ministério da Saúde. 2009 [cited 2018 Jun 5]; Available from: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57508/Ética+da+Investigação/6b0bba31-029c-4d9a-b7ad-0e8a6dc2eebb>
5. Kapoor MC. Types of studies and research design. Indian Journal of anaesthesia [Internet]. 2016 Sep [cited 2018 Jun 6];60(9):626-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27729687>
6. Santos FA, Menéndez CA, Ros AA, Fernández CA, Seoane J del B, Herranz JC, et al. Ensayos Clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos. 2010.
7. ClinicalTrials.gov. Learn About Clinical Studies - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Jun 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/about-studies/learn>
8. International Commission on Harmonization. Harmonized Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials, E8. 1997;(July):1-13.
9. Karlberg JPE, Speers MA. Reviewing Clinical Trials: A Guide for the Ethics Committee. 2010 [cited 2018 Jun 5]; Available from: https://www.pfizer.com/files/research/research_clinical_trials/ethics_committee_guid_e.pdf
10. Apifarma. Ensaios clínicos em Portugal. 2013; Available from: http://www.aibili.pt/ficheiros/EstudoInvestigClinica_em_Portugal_jun2013vf.pdf
11. Gupta U, Bhatia S, Garg A, Sharma A, Choudhary V. Phase 0 clinical trials in oncology new drug development. Perspectives in Clinical Research [Internet]. 2011 Jan [cited 2018 Jun 18];2(1):13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21584177>
12. Anna C. Christensen. Tomorrow's Treatments Today - How early phase clinical research is changing the landscape in cancer care [Internet]. 2017 [cited 2018 Jun 12]. Available from: <http://uacc.arizona.edu/news/tomorrows-treatments-today>
13. U. S. Food and Drug Administration. The Drug Development Process - Step 3: Clinical Research [Internet]; [cited 2018 Jun 12]. Available from: <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405622.htm>
14. International Commission on Harmonization. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice E6(R2). 2016
15. EUPATI. Clinical trial designs [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 6]. Available from: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/clinical-trial-designs/>
16. Day SJ, Altman DG. Statistics Notes: Blinding in clinical trials and other studies. BMJ [Internet]. 2000 [cited 2018 Jul 7];321:504. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/321/7259/504.full.pdf>

17. Page SJ, Persch AC. Recruitment, retention, and blinding in clinical trials. The American Journal of occupational therapy [Internet]. 2013 [cited 2018 Jul 7];67(2):154-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23433269>
18. EUPATI. The concept of blinding in clinical trials [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 7]. Available from: <https://www.eupati.eu/clinical-development-and-trials/concept-blinding-clinical-trials/>
19. Parlamento Europeu. Diretiva 2001/20/CE de 4 de abril de 2001. Jornal Oficial da União Europeia [Internet]. 2001 [cited 2018 Jun 26];
20. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial - Princípios Éticos para a Investigação Médica em Seres Humanos. 2013
21. Broich K. CT authorisation in the EU: present and future [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 26]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2018/03/WC500246466.pdf
22. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar, Manual da Farmácia Hospitalar Infarmed, Ministério da Saúde, Março 2005
23. Comissão de ética para a Investigação Clínica, Ministério da Saúde. Circuito dos produtos medicinais investigacionais e auxiliares em ensaio clínico. 2013 [cited 2018 Aug 20]; Available from: <http://www.ceic.pt/documents/20727/57550/Documento+Orientador+-+Circuito+dos+produtos+medicinais+investigacionais+e+auxiliares/fc31bee2-dd5d-4755-8bb6-51d2e30c9efd>
24. Comissão Europeia. Regulamento Delegado (UE) 2017/1569 da Comissão de 23 de maio de 2017 - que complementa o Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho especificando os princípios e diretrizes das boas práticas de fabrico dos medicamentos experime. Jornal Oficial da União Europeia . 2017
25. Roche. Caderno de Registo de Dados (CRF) [Internet]. [cited 2018 Aug 22]. Available from: <https://www.roche.pt/corporate/index.cfm/farmaceutica/ensaios-clinicos-profissionais-de-saude/fatores-chave-para-o-sucesso/acompanhamento-do-promotor-monitor/caderno-de-registo-de-dados-crf/>
26. Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, EPE. Princípios gerais para elaboração do Caderno de Registo de Dados. 2012.
27. Nijhawan LP, Janodia MD, Muddukrishna BS, Bhat KM, Bairy KL, Udupa N, et al. Informed consent: Issues and challenges. Journal of advanced pharmaceutical technology and research [Internet]. 2013 Jul [cited 2018 Aug 15];4(3):134-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24083200>
28. RNEC. Submissão de Pedido de Ensaio Clínico - Infarmed [Internet]. [cited 2018 Aug 16]. Available from: <http://www.rnec.pt/pt/submissao-nacional>
29. European Commission. Detailed guidance on the European clinical trials database (EUDRACT Database) [Internet]. 2003 [cited 2018 Aug 17]. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/eudralex/vol-10/13_cp_and_guidance_eudract_april_04_en.pdf
30. Comissão Europeia. Directrizes pormenorizadas para a apresentação às autoridades competentes do pedido de autorização de um ensaio clínico com um medicamento para uso humano, a notificação de alterações substanciais e a declaração de conclusão do ensaio («CT-1») (2010/C 82/. Jornal Oficial da União Europeia. 2010

31. Parlamento Europeu. Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016 relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regula. Jornal Oficial da união Europeia. 2016
32. Comissão Nacional de Proteção de Dados. Deliberação n.º 1704/2015 - Aplicável aos tratamentos de dados pessoais efetuados no âmbito de Investigação Clínica. 2015
33. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 2002
34. Parlamento Europeu. Regulamento (UE) n.º 536/2014 do Parlamento Europeu e do Conselho de 16 de abril de 2014 relativo aos ensaios clínicos de medicamentos para uso humano e que revoga a Diretiva 2001/20/CE. Jornal Oficial da União Europeia. 2014
35. Ile S, Molloy F, Henley P. Monitoring clinical trials: a practical guide. 2016 [cited 2018 Sep 1]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/tmi.12781>
36. Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI), Gabinete Coordenador da Investigação (GCI) do Centro Hospitalar do Porto. Guia de Boas Práticas em Investigação Clínica do Centro Hospitalar do Porto (CHP) [Internet]. 2010 [cited 2018 Aug 28]. Available from: http://www.chporto.pt/pdf/2014/GUIA_BOAS_PRATICAS_INV_CLIN_CHP.pdf

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) são departamentos com autonomia técnica e científica, localizados em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados, que são responsáveis pela cedência de terapêutica medicamentosa aos doentes. Para além disso, este serviço integra as equipas de cuidados de saúde e promove ações de investigação.(1)

O presente relatório tem como principal objetivo mostrar a minha experiência durante o estágio curricular nos SFH do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB), no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), durante o período compreendido entre 10 de setembro e 2 de novembro de 2018.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

A gestão de medicamentos constitui o conjunto de procedimentos realizados nos SFH, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos nas condições adequadas para os doentes do hospital. Pode ser dividida em várias etapas, tais como seleção, aquisição e armazenamento, distribuição, terminando com a administração ao doente.(1)

Quanto aos recursos humanos, este Setor é composto por um farmacêutico, um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), assistentes operacionais e um administrativo do Serviço de Aprovisionamento (SA).

2.1. Seleção e Aquisição de Medicamentos

A seleção e aquisição de medicamentos para o hospital devem basear-se nas necessidades terapêuticas dos doentes do hospital e no Guia Farmacoterapêutico do próprio hospital, que é realizado pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).(2)

A aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é da responsabilidade do farmacêutico hospitalar, devendo ser realizada pelos Serviços Farmacêuticos (SF) em articulação com o SA.

No que diz respeito aos objetivos da qualidade, é realizada a monitorização mensal do n.º de pedidos urgentes (que deve ser inferior a 30%). Para além disso, a monitorização do n.º de roturas de medicamentos corresponde a um indicador de qualidade desta área.

2.2. Receção e Conferência dos produtos adquiridos

A zona de receção de encomendas dos SF do CHUCB possui acesso direto para o exterior, de modo a facilitar e a permitir as cargas e descargas. Em termos de materiais, é constituída por um balcão, onde se procede à conferência dos produtos recebidos, um frigorífico e uma estante destinada aos citotóxicos.(2,3)

Durante o meu percurso como estagiária, pude constatar que a receção e conferência das encomendas é efetuada por um TSDT em articulação com um administrativo do SA.

Aquando da conferência, é efetuada uma análise quantitativa e qualitativa: quantitativa, uma vez que são contabilizadas as embalagens e unidades rececionadas; e qualitativa, no sentido em que é confirmado se o produto pedido corresponde ao que foi recebido, o lote, o prazo de validade e o estado de conservação. Se estiver tudo em conformidade com o que foi solicitado, o técnico assina, data e carimba as guias de receção em duplicado, sendo que uma das cópias fica arquivada nos SF e a outra retorna ao SA.

No caso de se tratar de medicamentos com prazo de validade igual ou inferior a 6 meses, a receção só pode ser efetuada após o parecer do farmacêutico responsável pela logística, e depois de confirmada a capacidade de consumo do medicamento em questão.(3)

De seguida, os medicamentos e outros produtos são levados para o armazém 10 (ou armazém central) para posterior armazenamento, exceto os medicamentos a serem distribuídos por dose unitária, sendo necessário proceder à sua rotulagem ou até mesmo à sua reembalagem. Os rótulos são elaborados por um TSDT conforme necessário, enquanto que, a tarefa de rotular cabe a um assistente operacional (AO). Deve ser registado em Excel próprio o modelo do rótulo (incluindo o nome do fármaco, a dosagem, a forma farmacêutica, o lote e o prazo de validade) e por quem foram feitos. Por fim, o farmacêutico valida o processo e eventuais não conformidades apontadas.

Na conferência e receção de medicamentos é feita a monitorização da taxa de abate de medicamentos, constituindo este um objetivo de qualidade. É controlado, ainda, o n.º de regularizações efetuadas no armazém 10, o valor correspondente às intervenções realizadas para evitar a perda de medicamentos por prazo de validade expirado, o n.º de artigos, detetados em armazém cuja validade termina dentro de 4 meses, e o n.º de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos.

2.3. Armazenamento dos Medicamentos

Realizada a conferência, os medicamentos são arrumados nas respetivas prateleiras do armário móvel do armazém 10, tarefa em que pude colaborar. Neste armário, os medicamentos estão ordenados segundo a ordem alfabética do princípio ativo, por ordem crescente de dosagem e prazo de validade (segundo o princípio FEFO: *First Expired, First Out*).

Existem, ainda, alguns medicamentos e produtos que estão em prateleiras separadas dos restantes, tais como os colírios, antibióticos, anestésicos, material de penso,

tuberculostáticos, medicamentos do ambulatório, produtos para estomatologia, contraceptivos, leites para uso pediátrico e hemoderivados.

Os citotóxicos são armazenados numa estante própria e sinalizada com listas vermelhas e brancas, separada do armário móvel e dos restantes medicamentos e produtos. Para além disso, existe ainda um armário para os estupefacientes, outro para as benzodiazepinas, um para injetáveis de grande volume, e outro para suplementos.

Para além do referido acima, também fazem parte do armazém 10 os injetáveis de grande volume, antissépticos e desinfetantes, as matérias-primas (no Laboratório de Farmacotecnia) e os inflamáveis que se encontram em sala própria com sistemas de segurança anti-fogo.(4)

2.3.1. Controlo de stocks

No armazém 10 são realizadas contagens diárias, tarefa na qual pude colaborar, com o objetivo de verificar se existem incompatibilidades entre o *stock* informático e o *stock* físico.

Esta é realizada de acordo com a classificação ABC, apenas de terça a quinta-feira. Em cada dia é impressa uma página da listagem dos medicamentos da classe A e B, e outra página dos medicamentos da classe C. desta forma, os medicamentos da classe A são contados ao fim de duas semanas, os da classe B ao fim de um mês e os da classe C ao fim de um ano.

Na segunda e sexta-feira, a contagem é realizada tendo em conta os diferentes grupos terapêuticos, sendo que na segunda é efetuada em conjunto com o armazém 12.(5)

No final, deve registar-se em documento próprio as regularizações efetuadas nas contagens.

2.3.2. Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade dos medicamentos e produtos de saúde é realizado de forma mensal no armazém 10. Para além disso, é efetuado um controlo de todos os produtos com prazo de validade a expirar nos quatro meses seguintes, os quais são identificados com uma etiqueta com a indicação “validade reduzida”.

No final de cada mês, são transferidos para o armazém quarentena (ao qual é atribuído o n.º18) todos os medicamentos ou produtos cuja validade expirou. (5)

2.3.3. Controlo de temperatura e humidade

O controlo de temperatura e humidade é um fator importante para garantir as condições de armazenamento apropriadas para os medicamentos e produtos de saúde. Para tal, existem sensores que monitorizam estes parâmetros em tempo real.

No armazém central, a temperatura deve ser inferior a 25 °C e a humidade inferior a 60%, e deve existir proteção contra a luz solar direta.(1)

3. Farmacotecnia

O Setor de Farmacotecnia dos SF é responsável pela preparação de medicamentos manipulados (fórmulas magistrais e oficinais), misturas intravenosas, nutrição parentérica e ciclos de quimioterapia oncológica.(6)

No CHUCB, este Setor está dividido em três espaços físicos: a sala de preparação de formulações estéreis (como os medicamentos citotóxicos e a nutrição parentérica), o laboratório para preparação de medicamentos manipulados não estéreis e para produção de água purificada, e a sala de embalagem de medicamentos. No que diz respeito aos recursos humanos, neste Setor trabalham dois farmacêuticos e um TSDT.

Durante o meu estágio, pude colaborar na conferência e na contagem de *stocks* de citotóxicos injetáveis, soluções de diluição e bolsas de nutrição parentérica, que é feita de forma semanal.

3.1. Preparação de formulações estéreis

No Setor de Farmacotecnia dos SFH do CHUCB, são preparados citotóxicos injetáveis e outras preparações, como a cefuroxima e o bevacizumab para o bloco operatório e que, por isso, também têm que ser estéreis.

3.1.1. Preparação de citotóxicos injetáveis

Os citotóxicos injetáveis são todos os fármacos que inibem ou diminuem a divisão das células neoplásicas e que se destinam a ser administrados por via parentérica. No CHUCB, os SF possuem uma Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos (UCPC) onde são preparados todos os medicamentos citotóxicos a ser administrados no hospital.(7)

A UCPC é composta por um sistema modular de salas limpas: a pré-sala e a sala de preparação de medicamentos. A pré-sala, ou também designada antecâmara, é o local que serve para o manipulador se equipar devidamente (com bata, touca, máscara, cobre-sapatos e luvas) e efetuar a lavagem e desinfeção das mãos. A sala de preparação dos citotóxicos é onde se realiza a reconstituição e/ou diluição dos citotóxicos e onde se localiza a câmara de fluxo de ar laminar vertical adequada para o efeito.(7)

A câmara de fluxo de ar laminar vertical, classe II, tipo B, localizada na sala de preparação garante a proteção do medicamento, do operador e do ambiente através da existência de dois filtros HEPA (*High Efficiency Particulate Arrestance*). Estes filtros possuem a capacidade de remover 99,97% de todas as partículas de ar com tamanho maior ou igual a 0,3 µg.(7)

O sistema modular de salas limpas deve colocar-se em funcionamento 30 minutos antes de começar a trabalhar. Após o período de estabilização, devem registar-se os valores de pressão na pré-sala e na sala de preparação, tarefa que pude observar diariamente durante o

meu estágio. A pressão recomendada é de > 1 mmH₂O na pré-sala e ≤ 0 mmH₂O na sala de preparação e quanto à temperatura é de < 25 °C.

A preparação de citotóxicos injetáveis inicia-se após a recepção da prescrição médica que contém o protocolo de quimioterapia a preparar e da confirmação do enfermeiro de que a medicação pode ser preparada. O farmacêutico deve proceder à validação da mesma, ou seja, verificar a identificação do doente (nome completo, n.º de processo, idade, entre outros), o diagnóstico, o peso, a altura, a superfície corporal, a creatinina, o esquema terapêutico, a fase do tratamento e a dose indicada. Por vezes, é necessário proceder ao cálculo das doses através da superfície corporal ou do peso corporal, processo que teve oportunidade de observar durante o estágio.

Os protocolos de quimioterapia, para além de incluírem o regime terapêutico dos citotóxicos, têm descrita toda a pré-medicação a ser administrada ao doente. Essa medicação é enviada juntamente com os medicamentos citotóxicos, devidamente identificada, tarefa que pude desempenhar durante o estágio. Na Tabela 5 do Anexo X vêm representados os protocolos cuja preparação pude observar.

Após a validação da prescrição médica, é impresso em duplicado um mapa da mesma, sendo que uma das cópias fica nos SF e a outra vai para o Serviço de Enfermagem onde será administrada a medicação ao doente, ficando arquivada no seu processo clínico. Para além disso, são impressos também os rótulos com a identificação do doente e do medicamento.

Posteriormente, reúne-se todos os materiais e medicamentos necessários à preparação dos citotóxicos no “transfer”, que se trata de um compartimento com um sistema de duas portas que possibilita a sua passagem para o interior da sala de preparação, sem comprometer nenhuma das partes, uma vez que apenas uma das portas abre de cada vez.

Por fim, preparados os medicamentos citotóxicos, procede-se à sua rotulagem e aplica-se a sinalética adequada (Figura 6). Todos os medicamentos são colocados em sacos separados por utente e transportados em malas herméticas até ao Serviço do hospital onde serão administrados. No caso de haver um derrame de citotóxicos, deve-se proceder segundo as normas de atuação e utilizar o *kit* de emergência mais próximo, que deve conter material absorvente, material de demarcação, placa de emergência, equipamento de proteção individual como touca, máscara P3, óculos, luvas e cobre-sapatos, *biobox*, detergente alcalino e compressas descartáveis.(8)



Figura 6: Sinalética dos medicamentos citotóxicos

Uma etapa muito importante no final da preparação dos citotóxicos é a separação e eliminação dos resíduos. Todo o material usado na preparação dos citotóxicos é considerado resíduo perigoso e, por isso, é colocado num saco vermelho. O material cortante-perfurante deve ser descartado para a *biobox*, que é enviada para incinerar quando ficam cheias.

3.1.2. Preparação de Nutrição Parentérica

A nutrição parentérica consiste na administração por via intravenosa de macro (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) e micronutrientes (oligoelementos e vitaminas), associada habitualmente à incapacidade de utilização do tubo digestivo para satisfazer mais de 60% das necessidades nutricionais do organismo. (9)

Nos SF do CHUCB, faz-se a reconstituição e/ou aditivação de bolsas de nutrição parentérica, atendendo a uma prescrição específica para cada utente. (10) Este processo é semelhante à preparação de citotóxicos injetáveis, embora neste caso o processo seja realizado numa câmara de fluxo de ar laminar horizontal. Para além disso, trabalha-se com pressões positivas tanto na pré-sala como na sala de preparação (1-2 mmH₂O e 3-4 mmH₂O, respetivamente).

Tal como na preparação de citotóxicos, o sistema modular de salas limpas é ligado 30 minutos antes do início de qualquer procedimento, o operador equipa-se adequadamente e os materiais necessários são colocados no “transfer”.

No CHUCB existem 4 tipos de bolsas de nutrição parentérica disponíveis, sendo que 3 delas destinam-se a ser administradas apenas por veia central e uma delas por veia periférica ou central (Tabela 6 do Anexo XI). As bolsas possuem três compartimentos fisicamente separados e têm na sua composição macronutrientes e eletrólitos. Devem seguir-se as instruções do fabricante para reconstituir e aditar os diferentes tipos de bolsas existentes, processo em que tive a oportunidade de colaborar aquando do meu estágio.

No final da preparação, as bolsas são analisadas e verificadas no que diz respeito à sua integridade física, à ausência de partículas, à precipitação e separação de fases, e ao rótulo.

3.1.3. Controlo Microbiológico

Podem fazer-se 4 tipos de controlo microbiológico: controlo do ar passivo, controlo de superfícies, controlo das dedadas das luvas e controlo do produto.

O controlo do ar passivo realiza-se de forma quinzenal e consiste na colocação em pontos específicos de placas de cultura expostas ao ar na câmara de fluxo de ar laminar, de modo a verificar se ocorre crescimento microbiológico.

O controlo de superfícies realiza-se de forma quinzenal através da passagem de duas zaragatoas em locais diferentes da câmara de fluxo de ar laminar, uma no centro da superfície de trabalho e a outra em local rotativo.

O controlo das dedadas das luvas consiste em pressionar os dedos da mão com luvas numa placa de gelose de sangue, e é feito de forma quinzenal.

O controlo do produto, no que diz respeito às bolsas de nutrição parentérica, é realizado de forma semanal enviando uma amostra de 5 mL de uma bolsa aleatória em duplicado para análise. No caso dos citotóxicos, é enviado de forma semanal uma amostra de 2,5 mL de soro fisiológico e uma de 2,5 mL de água própria para injetáveis, ambas em duplicado.(10)

Todas as amostras são enviadas para o laboratório de patologia clínica, com o objetivo de se verificar se ocorre crescimento microbiológico. Durante o estágio, tive oportunidade de observar como eram realizados os diferentes tipos de controlos.

3.2. Preparação de formulações não estéreis

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis engloba a mistura de matérias-primas, a adição destas a medicamentos, e a mistura ou diluição das mesmas. A preparação de qualquer medicamento manipulado requer uma prescrição médica precedente, de um Serviço Clínico, ou requisição de outro Setor dos SF. No CHUCB a sua preparação é realizada por um TSDT.(11)

Após o pedido para a preparação de um manipulado chegar aos SF, o farmacêutico tem que validar a prescrição. De seguida, é gerada uma guia de produção onde se deve colocar o Serviço requisitante, o n.º de processo do doente, o nome do médico prescriptor, a posologia, a quantidade a preparar e todas as matérias-primas a utilizar, bem como os respetivos lotes. São ainda impressos os rótulos em duplicado, sendo que um fica na ficha de preparação e o outro é colocado na embalagem do manipulado, para o identificar. Para além disso, no Laboratório de Farmacotecnia existem pictogramas que indicam o grau de perigosidade do manipulado a preparar que se deve colar no material de embalagem do mesmo.

No final, a preparação deve ser validada por um farmacêutico no que diz respeito à sua preparação e às suas características organolépticas. Durante o estágio, pude colaborar na preparação de vários manipulados.

3.3. Produção de água purificada

Os SF do CHUCB produzem água purificada que se destina a ser utilizada na preparação de manipulados ou para um Serviço do hospital que a requisite, processo que tive oportunidade de observar durante o meu estágio. Foi-me explicado que se deve registar em impresso próprio os dados sobre a preparação, nomeadamente a data, Serviço requisitante, purificador utilizado, volume de água produzido, verificação da bateria, verificação da qualidade da água e a rubrica do operador.

3.4. Reembalagem de Medicamentos

A reembalagem de medicamentos é essencial no sistema de distribuição de medicamentos em dose individual unitária e na distribuição aos doentes em regime de ambulatório. Devem ser reembalados em recipientes adequados, que assegurem a estanquicidade, a proteção mecânica, a proteção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica.

São candidatos a este processo todos os medicamentos orais sólidos que não se apresentem comercializados pela indústria nas doses prescritas ou fornecidos pela indústria farmacêutica em embalagens múltiplas.(12)

Durante o estágio, pude verificar como se processa todo o sistema de reembalagem recorrendo a um equipamento automático designado por *Fast Dispensing System (FDS)* ou a uma máquina semi-automática de reembalagem (MSAR), que se destina a comprimidos fotossensíveis, medicamentos citotóxicos ou comprimidos que necessitem de ser divididos.

No final de todo o processo, o farmacêutico é responsável por validar as mangas dos medicamentos reembalados, conferindo o princípio ativo, a dosagem, o Serviço requisitante e a data. Para além disso, valida ainda os carregamentos na FDS conferindo a substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, laboratório fornecedor, lote, validade e quantidade de unidades colocadas na cassette.

4. Distribuição de Medicamentos

A distribuição de medicamentos é uma das atividades inerentes aos SFH e tem como objetivo racionalizar a sua distribuição, garantir a administração correta dos medicamentos, diminuir os erros relacionados com a medicação, reduzir o tempo de enfermagem dedicado a tarefas relacionadas com a distribuição e racionalizar os custos com a terapêutica.(1,13)

A distribuição de medicamentos no CHUCB é realizada a doentes em regime de internamento (por reposição de *stocks* nivelados e por dose diária individual unitária) ou em regime de ambulatório.

4.1. Distribuição Tradicional

Este tipo de distribuição é efetuada no CHUCB para os Serviços requisitantes tendo em conta os *stocks* pré-definidos. Estes *stocks* são definidos entre os SFH, o Diretor de Serviço e o enfermeiro chefe. Deve ser cumprida a calendarização semanal, ou seja, cada Serviço deve fazer as requisições aos SFH no dia que lhes foi atribuído (Tabela 7 do Anexo XII). No entanto, se forem realizados pedidos noutro dia, um AO do Serviço deve-se responsabilizar pelo transporte dos produtos ou então o pedido é satisfeito pelos SFH no próprio dia e enviado por um AO dos SFH no dia pré-definido.(4)

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de colaborar na preparação das requisições dos Serviços.

4.2. Distribuição por Reposição de Stocks Nivelados

Neste sistema de distribuição é feita uma análise do *stock* quantitativo e qualitativo de medicamentos de acordo com as necessidades do Serviço.

No CHUCB, existem carros de armazenamento dos medicamentos que permitem a reposição dos níveis, de forma a manter disponíveis e acessíveis os medicamentos no Serviço.(4) Estes carros são compostos por gavetas devidamente identificadas com o nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica e o n.º de unidades definidas. Os Serviços da Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e a Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (AVC) são os únicos que possuem dois carros, sendo que um deles permanece na farmácia e o outro no respetivo Serviço. Os restantes possuem apenas um carro que é preparado no dia anterior ao previamente definido. (Tabela 8 do Anexo XIII)

A principal vantagem que este sistema traz em relação ao Tradicional, é o facto de permitir um maior controlo do *stock* pelos SFH e não só pelo enfermeiro.

Para além dos carros, existem *stocks* físicos de medicamentos nos Serviços Clínicos que são repostos com uma periodicidade previamente estabelecida. Com auxílio do aparelho de leitura ótica (PDA), o TSDT e/ou AO efetua a contagem de todos os medicamentos e gera, de forma automática, um pedido informático com base na diferença entre o *stock* pré-definido e a contagem efetuada.(4)

O principal objetivo da qualidade deste tipo de distribuição é monitorizar as visitas dos TSDT aos Serviços Clínicos. A monitorização do n.º de reclamações e do n.º de intervenções constituem indicadores de qualidade.

4.3. Distribuição Semiautomática de Medicamentos: Pyxis™

No CHUCB, a Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), a Urgência Geral, a Urgência Pediátrica e o Bloco Operatório dispõem de armários Pyxis™, um equipamento semi-automático que fornece os medicamentos. O *stock* de medicamentos em cada Pyxis™ é pré-definido entre o farmacêutico responsável, enfermeiro-chefe e o Diretor de Serviço de cada unidade, sendo estabelecido um *stock* máximo, um *stock* mínimo e a periodicidade de reposição. Cada medicamento ao atingir o mínimo de *stock*, passa a figurar na listagem de movimentos, que é obtida pela consola central dos SFH, devidamente homologada pelo Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.), no caso dos medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), em substituição do “Anexo X”.(14)

O farmacêutico responsável deve fazer a reposição dos medicamentos em falta no Pyxis™, sendo que à sexta-feira a reposição é feita para o máximo. O Pyxis™ funciona como um armazém avançado e para cada Serviço é atribuído um n.º. Antes da visita a cada Serviço para a reposição, deve ser feita a transferência dos medicamentos no sistema informático do armazém 10, onde se encontra a consola central, para cada armazém avançado correspondente aos diferentes Pyxis™.

De forma mensal, é efetuado um levantamento de todos os medicamentos cujo prazo de validade expira no final do respetivo mês. Tive a oportunidade de participar, tanto na realização das transferências entre armazéns, como na reposição do *stock* do Pyxis™.

4.4. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos

O sistema de distribuição da dose unitária constitui um dos Setores nos SFH, onde é realizado o envio diário de medicamentos, em dose individual unitária, para um período de 24 horas. Permite que o farmacêutico tenha um papel importante na farmacoterapia, uma vez que é responsável pela interpretação e validação da prescrição médica. Para além disso, tem ainda os seguintes objetivos:

- Aumentar a segurança no circuito do medicamento;
- Conhecer o perfil farmacoterapêutico do doente;
- Diminuir o risco de interações;
- Diminuir os erros relacionados com a medicação (por exemplo, administração de medicamentos não prescritos, troca da via de administração, e erros nas doses);
- Racionalizar a distribuição dos medicamentos;
- Reduzir o tempo e trabalho dos enfermeiros destinados à gestão e preparação de medicamentos, permitindo-lhes assim dedicar mais tempo aos doentes;
- Controlar os custos com a terapêutica.(1,15)

A distribuição em dose unitária é efetuada através de módulos de gavetas, devidamente identificados com o nome do Serviço Clínico (Tabela 9 do Anexo XIV). Cada gaveta é acompanhada com uma identificação que contém o nome do doente, n.º do processo, data de nascimento, n.º de cama, nome do Serviço e dia da medicação a que corresponde a distribuição. São divididas em 4 partes que correspondem, sucessivamente, à medicação para a manhã, almoço, tarde/noite, e SOS, com exceção das gavetas do módulo de Psiquiatria em que a divisão de SOS contém também a que corresponde à da noite. Existe medicação que é enviada fora dos módulos devido à sua dimensão (por exemplo, suplementos, embalagens multidoses, enoxaparinas que são enviadas em caixas de apoio) ou por exigirem condições especiais (por exemplo, a medicação que necessita de refrigeração).

4.4.1. Transcrição e Validação da Prescrição Médica

A dispensa de medicação só é efetuada mediante prescrição médica (eletrónica ou em formato de papel, em casos excecionais), apenas por médicos afetos ao CHUCB.

A prescrição médica eletrónica é realizada através do Sistema Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), uma aplicação informática que contempla uma solução integrada, das vertentes clínicas e administrativas dos SFH com os vários Serviços do CHUCB. Tive a oportunidade de verificar as informações que o sistema disponibiliza acerca do doente, bem como sobre o histórico de prescrições, análises, alergias, alertas de interações e, ainda,

Resumo das Características do Medicamento (RCM) de cada medicamento prescrito. Tem como principal finalidade garantir ao doente e à instituição, a prestação de cuidados com segurança, eficácia, racionalidade e eficiência. O sistema de prescrição eletrónica permite: (15,16)

- Reduzir os erros de prescrição;
- Diminuir os custos associados com a terapêutica;
- Melhorar a qualidade e segurança do tratamento.

A prescrição médica, se realizada em suporte de papel, deve ser realizada em formulário próprio de prescrição aprovado na instituição (CHCB.IMP.CHCB.22 - Folha de Prescrição), em que o duplicado deve ser enviado aos SFH até às 14h, horário após o qual a transcrição transita para o dia seguinte. Este tipo de prescrição só pode ser feita por médicos autorizados a prescrever em papel ou em caso de falha informática.

É da responsabilidade do farmacêutico transcrever e validar a prescrição médica, seja esta em formato eletrónico ou em papel. No caso do Serviço da UCI, o farmacêutico deve transcrever diariamente as prescrições médicas, uma vez que o sistema informático utilizado não é compatível com o utilizado pelos SFH. Durante o estágio, tive a oportunidade de verificar diariamente como é realizada esta tarefa.

Quanto à etapa de validação da prescrição médica consiste em analisar e detetar:

- Possíveis duplicações;
- Possíveis doses, vias de administração ou frequências incorretas;
- Possíveis interações;
- Possíveis alergias;
- Conformidade com o Guia Farmacoterapêutico do CHUCB;
- Prescrição de antibióticos de uso restrito e verificação do preenchimento da respetiva justificação (CHCB.IMP.CHCB.48 - Justificação obrigatória de anti-microbianos).

Sempre que existe uma nova prescrição de medicamentos, o farmacêutico deve verificar a lista completa da medicação do doente, prevenindo, assim, a omissão, a duplicação ou a prescrição incorreta de medicamentos. Este processo é designado por Reconciliação Terapêutica.(17)

Qualquer dúvida no que diz respeito à prescrição médica é esclarecida com o médico prescriptor antes de efetuar a validação da medicação.(16) Quando esta intervenção resulta na alteração da prescrição (por exemplo, ajuste de dose, alteração da frequência), procede-se ao seu registo numa base de dados em Access (Registo das intervenções farmacêuticas).

Para além de tudo o que foi referido nesta etapa da distribuição de medicamentos, pude, ainda, aprender a calcular a quantidade de ampolas necessárias para medicamentos a administrar por perfusão intravenosa a enviar para os Serviços, e também pude verificar a validação de prescrições com esquemas terapêuticos de varfarina, recorrendo ao programa informático IntraHyt, através do qual é possível aceder à ficha do doente e ao histórico de consultas de hipocoagulação.

4.4.2. Preparação da medicação

Após validação, o farmacêutico fica encarregado de emitir e imprimir o mapa de distribuição para cada Serviço, incluindo para os sistemas semi-automáticos KARDEX e FDS. Estes sistemas, juntamente com o armazém 12 constituem o *stock* de medicamentos para a distribuição em dose unitária. Sempre que é necessário repor o *stock* do armazém 12, deve ser efetuada uma requisição pelo TSDT ao armazém central dos SF (armazém 10).

O KARDEX é um equipamento que se encontra no armazém 12 e que contém armazenados em gavetas os medicamentos com maior rotatividade, ou seja, que são prescritos com maior frequência.

A medicação é preparada por um TSDT e consiste nos seguintes passos:

- Identificação individual de cada gaveta com os dados relativos ao doente, tais como nome, n.º de processo, Serviço, n.º de cama, e data;
- Preparação manual da medicação individualizada e em doses unitárias, de acordo com o mapa de distribuição, para um período de 24 horas. A medicação que vai fora das gavetas deve ser identificada, corretamente, com etiqueta autocolante da identificação do doente;
- A preparação da medicação é feita com o auxílio do KARDEX e FDS, pelo TSDT, a qual teve oportunidade de assistir durante o estágio.(15)

No fim-de-semana a medicação é enviada em triplicado. Para determinados Serviços, a medicação começa a ser preparada na quinta e os restantes na sexta-feira. Para além disso, são colocadas etiquetas autocolantes respeitantes aos dias da semana e etiquetas autocolantes coloridas com as transições entre os dias da semana (Sexta-feira -> Sábado, por exemplo).

4.4.3. Conferência da medicação

A conferência da medicação é efetuada pelo farmacêutico. No caso de existirem medicamentos movimentados por lote (ou seja, medicamentos que devem ser sujeitos a uma rigorosa monitorização, tais como antineoplásicos, estimuladores da eritropoiese, imunomoduladores, antivíricos e anticorpos monoclonais), deve ser registado o lote do medicamento no sistema informático antes de imputar o mesmo.(15)

Todas as alterações da medicação são efetuadas pelo farmacêutico até ao envio da medicação para os respetivos Serviços. Após os módulos serem enviados, a medicação alterada é enviada em saco próprio transparente ou opaco e identificado com uma etiqueta autocolante, que inclui os mesmos dados já referidos aquando da identificação das gavetas. As alterações da medicação são asseguradas pelo farmacêutico até as 19 horas nos dias úteis ou até às 17 horas durante o fim-de-semana. Para o hospital do Fundão, procedem-se às alterações até as 17 horas nos dias úteis ou até às 16 horas durante o fim-de-semana. Durante o estágio, pude preparar alterações diariamente com a supervisão de uma farmacêutica. Durante a noite, podem ser efetuados pedidos urgentes que são preparados na manhã seguinte (da mesma forma que as alterações da medicação) ou, em caso de maior urgência, é chamado o farmacêutico que está em regime de chamada aos SFH.

Após a conferência da medicação, o farmacêutico procede à imputação dos consumos e registo dos erros relacionados com a medicação através do preenchimento do impresso Relatório de Não-Conformidades (CHCB.IMP.CHCB.110), que constitui um indicador de qualidade. Durante o estágio, tive a oportunidade de registar os erros encontrados, sempre com a supervisão de uma farmacêutica responsável.

4.4.4. Entrega da medicação

A entrega da medicação aos Serviços Clínicos é feita por um AO, em horário pré-definido, exceto aos sábados, domingos e feriados.

4.4.5. Distribuição de solução oral de metadona

O Hospital do Fundão colabora com a Estação de Tratamento (ET) da Covilhã na distribuição e administração de solução oral de metadona aos toxicodependentes inscritos num programa de substituição opiácea.

Os SF efetuam um pedido de aquisição através de uma chamada telefónica para a enfermeira responsável na ET da Covilhã, que é acompanhado pela elaboração de um pedido escrito por preenchimento do respetivo impresso (CHCB.IMP.FARM.73).

O motorista do CHUCB é responsável pelo transporte dos produtos e documentação entre os SF e a ET da Covilhã. Posteriormente, a ET envia declaração com nome, n.º do cartão de cidadão do motorista, n.º de frascos, lote e prazo de validade, ficando uma cópia da declaração arquivada. Este documento é assinado pela enfermeira responsável pela entrega, pelo motorista e pelo farmacêutico.(18)

4.5. Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório pelos SFH corresponde à dispensa gratuita de medicamentos aos doentes provenientes das consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta e, ainda, em casos excepcionais, a doentes atendidos no Serviço de Urgência.(19)

A principal importância do Setor de Ambulatório dos SFH reside no facto de permitir um maior controlo e vigilância de determinadas terapêuticas, na necessidade de garantir a adesão do doente à terapêutica e, também, pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser a 100% quando dispensados pelos SFH.(1,19)

4.5.1. Organização do Setor de Ambulatório

Para que a distribuição de medicamentos seja feita em condições apropriadas, deve ser efetuada por farmacêuticos hospitalares, apoiados por um sistema informático que permite a obtenção de dados acerca do processo do doente (tais como, nome, n.º do processo, n.º de beneficiário, entidade financiadora, morada, contactos, médico prescriptor, farmacêutico responsável, medicamento dispensado, data da dispensa, diploma legal ou autorização do Conselho de Administração (CA) ao abrigo do qual é efetuada a dispensa, centro de custo, observações do doente e avaliação da adesão do doente à terapêutica) e em instalações reservadas, de forma a garantir a confidencialidade e privacidade dos doentes. Estas instalações devem ter acesso exterior aos SF, de preferência e, se possível, em local acessível aos doentes e perto das consultas externas.(1)

No caso dos SFH do CHUCB, o Setor de Ambulatório apesar de não ser propriamente perto das consultas externas, é bastante acessível aos doentes. A sala de trabalho contém dois computadores com o programa informático SGICM, duas secretárias para atendimento, dois frigoríficos para a medicação que necessita de refrigeração, um equipamento semi-automático designado Consis que facilita a dispensa de medicamentos (embora apresente algumas desvantagens, tais como não permitir a colocação de medicamentos com caixas demasiado grandes e não realizar a dispensa segundo o princípio FEFO), um armário para armazenar a restante medicação, um armário com dupla fechadura com acesso restrito onde se guardam os MEP e benzodiazepinas, e um armário para guardar os arquivos da documentação. Em termos de recursos humanos, estão presentes duas farmacêuticas de segunda a sexta-feira no horário das 9 horas às 16 horas e um farmacêutico em regime de prevenção no horário das 16 horas às 19 horas.

4.5.2. Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório

A dispensa gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório compreende medicamentos que se encontram abrangidos pela legislação ou que necessitam de uma autorização do CA. Esta autorização pode ser uma autorização genérica ou por patologia para um fármaco ou grupo de fármacos, ou uma autorização individualizada para um determinado doente pelo CA ou pela CFT. Podem, também, ser dispensados medicamentos biológicos a doentes de outras instituições públicas ou privadas, nomeadamente, para o tratamento da artrite reumatoide, da espondilite anquilosante, da artrite psoriática, da artrite idiopática juvenil poliarticular e da psoríase em placas, tal como definido pela Portaria n.º 48/2016 de 22 de março.(19,20)

Existem determinadas patologias que estão legisladas para a cedência de medicamentos pelos SFH em regime de ambulatório (Tabela 10 do Anexo XV), enquanto que, para outras, não existe enquadramento legal (Tabela 11 do Anexo XVI) e é necessária autorização pelo CA, como já foi referido. Acrescem ainda alguns casos, em que as condições económicas dos doentes não permitem a aquisição das terapêuticas necessárias nas Farmácias Comunitárias, comprometendo, assim, o seu tratamento, motivo pelo qual está autorizada a sua cedência pelos SFH (exemplo dos fármacos de uso não exclusivo hospitalar e disponíveis nas farmácias, mas que o doente com insuficiência económica não consegue suportar os custos), desde que devidamente comprovada a carência económica pelos Serviços Sociais do hospital e autorizado posteriormente pelo CA.

Relativamente aos fármacos cuja cedência não está legislada, devem estar de acordo com os seguintes critérios vinculativos: (20)

- Medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) ou não comercializados em Portugal, obtidos através de Autorização de Utilização Excecional (AUE) concedida pelo Infarmed;
- Medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) restrita, tal como definido no artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006;
- Medicamentos de uso exclusivo hospitalar, sem indicação formal no RCM (ou seja, medicamentos *off-label*);
- Medicamentos de uso exclusivo hospitalar que constam das orientações da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (CNFT), das Normas de Orientação Clínica (NOC) da Direção Geral de Saúde (DGS) ou das orientações europeias e internacionais;
- Medicamentos utilizados para o tratamento de patologias que já têm legislação de cedência, mas que ainda não obtiveram despacho de comparticipação;
- Medicação adjuvante nos ciclos de quimioterapia;
- Medicamentos de uso exclusivo hospitalar, como por exemplo, antibióticos cuja utilização em ambulatório tenha vantagens ou benefícios sobre a continuidade do internamento;

- Medicamentos ou outros produtos de saúde, de uso não exclusivo hospitalar, mas em que existe insuficiência económica comprovada pelo Serviço Social (Procedimento Interno próprio, CHCB.PI.CHCB.79).

Geralmente, quando o tratamento é superior a 1 mês, são efetuadas dispensas parcelares, correspondendo cada dispensa a 1 mês de tratamento. Existem algumas exceções, tais como:

- A terapêutica do Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), tal como está definido pelo Despacho n.º 13447-B/2015, deve ser dispensada para um período mínimo de 90 dias, salvo indicação clínica em contrário, assegurando desta forma um seguimento adequado da resposta ao tratamento e evitando deslocações do doente a consultas médicas desnecessárias ou às instituições hospitalares.(21) No entanto, nos SF do CHUCB a dispensa é feita para 60 dias;
- Dispensa de contraceptivos orais, no máximo para 3 meses;
- Quando o total de dias até à próxima consulta assim o justifique (por exemplo, se for necessário dispensar para 34 dias, não se justifica pedir ao doente que venha ao hospital para levantar a medicação por apenas 4 dias).

A dispensa de medicamentos em ambulatório é efetuada mediante a apresentação da receita médica e do cartão de cidadão do doente. Pode verificar que, no caso de ser a primeira vez que se efetua a dispensa ao doente, este deve assinar um termo de responsabilidade e é fornecido um folheto informativo do medicamento em causa. Para além disso, quando a medicação dispensada possui um valor superior a 200 euros, é fornecido ao doente um comprovativo acerca do custo da terapêutica, de forma a consciencializar o mesmo de que deve preservar o medicamento e respeitar todas as condições necessárias para o seu armazenamento. Pode, ainda, realizar-se a dispensa a familiares ou outra pessoa da confiança com o conhecimento do doente, desde que venha acompanhado do cartão de cidadão do doente ou cópia do mesmo.

Como pude constatar pela observação dos atendimentos, o farmacêutico valida a prescrição, confirma o grupo legal ou o centro de custo que abrange a medicação a fornecer e regista sempre a quem foi dispensado, incluindo a data e o n.º de identificação do cartão de cidadão da pessoa. Posteriormente, procede à contagem de dias do tratamento garantindo que não vai faltar a medicação ao doente, e finaliza a dispensa sempre com o lote associado, imputando os medicamentos.

O farmacêutico afeto ao Setor de Ambulatório é, ainda, responsável pelo seguimento farmacoterapêutico de alguns doentes que estejam a tomar determinados fármacos que necessitam de monitorização adicional ou que constituem terapêuticas mais dispendiosas. Geralmente, são administrados a um n.º reduzido de pessoas, e é feito o registo em Excel próprio as dispensas efetuadas a cada doente. Este procedimento tem a vantagem de permitir uma gestão mais adequada de determinados medicamentos, garantindo sempre o acesso

atempado da medicação ao doente, e de controlar a adesão do doente à terapêutica, ao verificar o intervalo de tempo entre cada dispensa. Os fármacos incluídos no seguimento são, por exemplo, os biológicos, o tratamento para a esclerose múltipla, para a hepatite B e C, para o VIH, e para algumas áreas terapêuticas como a da Cardiologia, Hematologia, Neurologia, Oncologia, Pneumologia, Reumatologia, Nefrologia e Urologia. Tive a oportunidade de realizar esta tarefa, sob a supervisão de uma farmacêutica. No caso dos doentes não aderentes ao tratamento, é comunicado ao médico responsável, alertando para a possibilidade de o doente não estar a realizar o tratamento.

4.5.3. Atividades realizadas no Setor de Ambulatório

No Setor de Ambulatório, as tarefas realizadas diariamente são a dispensa de medicamentos aos doentes em ambulatório, de hemoderivados e de MEP e benzodiazepinas. Diariamente, é realizada a conferência das prescrições, sempre em relação ao dia anterior, monitorizando as dispensas e garantindo uma correta imputação aos centros de custo.

Para além disso, são realizadas todas as semanas as seguintes tarefas:

- A contagem das existências no Setor de Ambulatório (armazém 20), após a emissão da listagem informática de tudo o que existe no Setor, incluindo a listagem dos MEP e benzodiazepinas. Quando a contagem não corresponde ao *stock* indicado pelo sistema informático, é efetuada nova contagem e é registado em Excel próprio o n.º de regularizações realizadas. Tive a possibilidade de participar na contagem dos produtos no armazém 20;
- A requisição interna ao armazém 10 para reposição do *stock* do armazém 20, tendo em conta os perfis de pedidos para o armazém avançado 20, isto é, existe um perfil de pedido para os hemoderivados, um perfil de pedido para os MEP e benzodiazepinas e um perfil de pedido para os medicamentos que necessitam de refrigeração. A reposição do *stock*, é efetuada no dia seguinte por um TSDT, respeitando o princípio FEFO.

Com uma periodicidade quinzenal, é realizada a conferência dos resumos dos verbetes de faturação diária, analisando o nome do doente, n.º do processo, subsistema de saúde, medicamento dispensado e a quantidade, cuja tarefa pude realizar sob supervisão de uma farmacêutica. Aos resumos são anexadas as receitas materializadas dos doentes externos ou de subsistemas faturáveis e são entregues aos Serviços Financeiros, mantendo-se uma cópia nos SF.

Para além disso, no início de cada mês é efetuado o registo mínimo dos medicamentos biológicos relativo ao mês anterior para enviar ao Infarmed, o qual tive oportunidade de verificar como é realizado.

O objetivo de qualidade deste tipo de distribuição é monitorizar o n.º de regularizações que são efetuadas, que deve ser inferior a 3%. Para além disso, os indicadores de qualidade são a monitorização do envio mensal do mapa de registo mínimo de biológicos para o Infarmed, da correta imputação aos centros de custo e a atualização dos folhetos informativos a fornecer ao doente aquando da dispensa.

4.5.4. Dispensa de Talidomida

A Talidomida apresenta como única indicação terapêutica aprovada, em combinação com Melfalano e Prednisolona, o tratamento de primeira linha para doentes com pelo menos 65 anos de idade com mieloma múltiplo não tratado ou não elegível para tratamento com altas doses de quimioterapia.

Devido aos seus efeitos teratogénicos, foi implementado um novo plano de gestão de risco para a Talidomida, em conformidade com a Agência Europeia do Medicamento (EMA) e o Infarmed. O plano inclui um Programa de Prevenção da Gravidez (PPG) *Thalidomide Celgene®* para evitar qualquer exposição à talidomida durante a gravidez e para monitorização de outros riscos clínicos associados à sua utilização (como por exemplo, neuropatia periférica e tromboembolismo).(22) Por estas razões, a dispensa de talidomida é sujeita a uma regulamentação própria, tal como pode observar durante o estágio. Para cada prescrição deve ser preenchido e entregue nos SF um Formulário de Autorização de Prescrição (FAP) e atualizado o calendário do livro do doente, para que o processo de educação do doente, datas de prescrição, dispensa e testes de gravidez (sempre que aplicável) possa ser rastreável.

Pude ainda constatar que este medicamento é sujeito a farmacovigilância ativa e que os doentes são avaliados antes de iniciar o tratamento e categorizados num dos três grupos: Mulheres sem potencial para engravidar; Mulheres com potencial para engravidar; Doentes do sexo masculino.

4.5.5. Dispensa de Tafamidis

Os SF têm disponível o medicamento Tafamidis para entrega em proximidade a doentes com Paramiloidose, em parceria com o Hospital de Santo António do Porto, com o objetivo de facilitar o levantamento da medicação aos doentes residentes próximo do CHUCB. Este medicamento não é incluído no *stock*, mas é guardado no armário dos MEP no Setor de Ambulatório, separado e identificado com o nome dos doentes.

4.5.6. Medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição

4.5.6.1. Medicamentos Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados são todos aqueles que derivam do plasma humano e que são dispensados pelos SF do CHUCB (à exceção do plasma fresco congelado, que é distribuído pelo Serviço de Imunohemoterapia) para os Serviços Clínicos e para os doentes em regime de ambulatório, que foram atendidos nas consultas externas do hospital e hospital de dia. A dispensa encontra-se regulamentada pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de setembro.(23,24)

Devem ser registados todos os atos de requisição clínica, distribuição aos Serviços e administração aos doentes de todos os hemoderivados em impresso próprio para o efeito (Modelo n.º 1804, exclusivo da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, S.A.). Este impresso é constituído por duas vias, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”, sendo a primeira autocopiativa.(24) Este impresso tem como objetivo facilitar a rastreabilidade na eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica dos medicamentos e a deteção de doença infecciosa transmissível pelo sangue.(23)

Durante o meu estágio, pude observar que a dispensa dos hemoderivados é efetuada após apresentação do impresso devidamente preenchido. Nele existem 4 partes distintas: Quadro A, que identifica o médico prescritor e o doente; Quadro B, com o medicamento que é requisitado, posologia, duração do tratamento e a respetiva justificação clínica; Quadro C, a preencher pelo farmacêutico ao validar a prescrição; Quadro D, a preencher pelo enfermeiro no momento da administração do medicamento e que só existe na “Via Serviço”. O farmacêutico é responsável pela validação da prescrição médica, colocando o n.º do registo de distribuição (um n.º sequencial de todos os hemoderivados que são dispensados) e registando o n.º de unidades do medicamento dispensado, lote, laboratório e o n.º de Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL). O representante do Serviço requisitante a quem é entregue o medicamento tem que assinar o impresso, datar e colocar o n.º mecanográfico. Por fim, o farmacêutico procede à imputação informática do medicamento hemoderivado, por doente, anotando na “Via Farmácia” o n.º de registo, tarefa que pode realizar sob a supervisão da farmacêutica responsável. Todos os dias é conferida a dispensa de hemoderivados efetuada no dia anterior pelo n.º de imputação, tal como pode constatar.

O encerramento de 30 circuitos de hemoderivados aleatórios nos Serviços Clínicos (ou seja, visitar os Serviços e avaliar se o medicamento foi administrado ao doente e se foi efetuado o registo de forma correta) constitui um indicador de qualidade.

Terminado o tratamento, os medicamentos que não foram administrados têm que ser devolvidos aos SF, no prazo de 24 horas.(23) O farmacêutico responsável pela receção dos mesmos procede ao seu registo informático, anotando na “Via Farmácia” o n.º de unidades devolvidas e o n.º de registo dessa devolução. A “Via Farmácia” deve permanecer arquivada nos SF durante 50 anos.

O uso de impressos em papel tem algumas desvantagens, tais como o facto de não proteger a privacidade e os dados pessoais dos doentes, e de haver uma maior probabilidade de ocorrência de erros por duplicação de informação. Para combater essas desvantagens, o Despacho n.º 10286/2017 vem possibilitar a utilização de meios eletrónicos para proceder ao registo dos atos de requisição clínica, distribuição aos Serviços e administração aos doentes dos medicamentos derivados do plasma humano, levando assim à desmaterialização do circuito.(25)

4.5.6.2. MEP e Benzodiazepinas

Os MEP são todos aqueles que contêm como princípio ativo uma substância compreendida nas Tabelas I-A, II-C e IV (à exceção das benzodiazepinas) do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro. Todos os MEP existentes nos SF no CHUCB estão incluídos numa das Tabelas atrás referidas, cuja dispensa obriga a determinados registos rigorosos (Tabela 12 do Anexo XVII).(26)

O registo dos movimentos de MEP entre os SF e os Serviços Clínicos é realizado num livro de registos/requisições (Modelo n.º 1509 designado por “Anexo X”), de venda exclusiva da Imprensa Nacional - Casa da Moeda, aprovado pelo Infarmed. As folhas do livro são autocopiativas, constituídas por um original e por um duplicado, sendo que a original permanece nos SF após a dispensa. No registo, tal como pode observar durante o estágio, deve constar o nome do Serviço Clínico requisitante, o nome do medicamento, forma farmacêutica, dose, nome do(s) doente(s) a quem se administrou, n.º do processo do doente, quantidade solicitada, assinatura do enfermeiro que administrou, data da administração, quantidade fornecida, data da dispensa, assinatura do médico Diretor do Serviço ou substituto legal, bem como do farmacêutico que efetuou a dispensa e responsável que recebeu. As dispensas deste género correspondem a reposições do *stock* fixo de MEP de cada Serviço Clínico (acordado previamente entre o Serviço Clínico e os SF), ou seja, o medicamento já foi administrado e, por isso, para repor o *stock* devem deslocar-se ao Setor de Ambulatório para levantarem o que ficou em falta.

Para além disso, são realizadas visitas de forma mensal por um farmacêutico para verificação dos prazos de validade e contagem da medicação do *stock* fixo de MEP em cada Serviço. Pode, ainda, existir constituição de *stock* temporário (indicado nas observações do impresso) para casos de doentes que necessitam daquela medicação durante o período de internamento. Durante o estágio, tive a oportunidade de acompanhar as visitas a cada Serviço.

5. Farmacovigilância ativa e Farmácia Clínica

O processo de farmacovigilância ativa pressupõe uma intervenção pró-ativa e próxima do doente para conseguir detetar e notificar Reações Adversas ao Medicamento (RAM) e para vigiar a terapêutica com fármacos para os quais não se dispõe, ainda, de dados de segurança robustos (ou seja, fármacos identificados com o triângulo preto invertido, sujeitos a monitorização adicional) e fármacos que foram introduzidos recentemente no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB. (27)

Os registos associados à farmacovigilância ativa no ano de 2018 nos SFH do CHUCB, dizem respeito a fármacos como o Filgrastim, Infliximab, Idarucizumab, Ácido Valproico, o Edoxabano, Afatinib, o Biossimilar Etarnecept, o Nintedanib, o Osimertinib, o Sirolimus, a Talidomida, o TAS 102, o Teriflunamida e o Vismodegib. Os registos são executados no impresso CHCB.IMP.FARM.79 - Sistema de Farmacovigilância Ativa, os quais pode consultar e verificar o seu arquivo.

Em horários pré-definidos pelos Serviços Clínicos, são realizadas visitas médicas semanais a cada Serviço com uma equipa que inclui médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos e assistentes sociais. Durante o estágio, pude acompanhar as visitas médicas aos Serviços de Gastrenterologia, Unidade de AVC e Cirurgias I e II, onde constatei que o farmacêutico possui um papel fundamental no esclarecimento de dúvidas quer do médico, quer do próprio doente no que diz respeito à terapêutica realizada.

6. Farmacocinética Clínica

Existem determinadas classes de fármacos que requerem uma monitorização apertada e rigorosa da sua administração, tais como a Gentamicina, a Vancomicina e a Amicacina, uma vez que se tratam de fármacos com margem terapêutica estreita ou nefro e ototóxicos. Neste sentido, é feito um estudo da evolução temporal das concentrações séricas do fármaco, sendo necessário a requisição de determinações analíticas das concentrações aos respetivos Serviços Clínicos.

Os pedidos de monitorizações farmacocinéticas dos fármacos são muitas vezes solicitados pelo médico ou propostos pelo farmacêutico. O farmacêutico tem como função individualizar a posologia e otimizar os tratamentos farmacológicos, de modo a obter eficácia terapêutica máxima, mas com incidência mínima de efeitos adversos. (28)

Após o pedido de monitorização, os SF interpretam o resultado analítico através do programa *Abbottbase PK System* (introduzindo dados demográficos do doente, valor de creatinina e concentrações séricas do fármaco) e determinam os parâmetros farmacocinéticos necessários para se efetuar a proposta do novo regime posológico. O original do impresso deve ser enviado ao Serviço Clínico, ficando arquivada uma cópia nos SF. Durante o estágio, tive a oportunidade de assistir a várias monitorizações farmacocinéticas de Vancomicina e de Gentamicina.

7. Ensaio Clínicos

Os ensaios clínicos são utilizados para investigar novos procedimentos clínicos ou novos medicamentos destinados a identificar, prevenir ou tratar doenças. O planeamento, realização e interpretação dos ensaios clínicos são elaborados de forma cuidadosa, com o objetivo de obter informações relevantes sobre os medicamentos em estudo, tais como o seu grau de eficácia e segurança. (29)

Nos SFH do CHUCB, existe um Setor de Ensaio Clínicos (SEC) onde são armazenados os medicamentos em estudo e os arquivos da documentação relativa a ensaios clínicos em curso. Os armários onde estão guardados os medicamentos possuem dupla fechadura e só pessoal autorizado é que pode aceder aos mesmos. Para além disso, existe também uma câmara frigorífica que garante uma temperatura entre 2 e 8°C para medicamentos que necessitem de refrigeração.

Estão afetos ao SEC farmacêuticos em tempo parcial, cuja função é participar nas reuniões de início de ensaio clínico, fazer a gestão de toda a medicação experimental, realizar registos de dispensa, inventário, devolução ou inutilização e proceder ao correto armazenamento dos medicamentos. (30)

No ato da dispensa, o farmacêutico responsável deve efetuar a cedência da medicação de acordo com a prescrição que receber e deve prestar informação verbal e/ou escrita sob a forma de folhetos informativos, por exemplo. A contagem do *stock* físico de todos os ensaios clínicos, a avaliação da *compliance* do doente e o registo das temperaturas são indicadores de qualidade desta área.

8. Informação do Medicamento

Durante a minha passagem pelos SFH do CHUCB, constatei que a disponibilização de informação de medicamentos é uma função importante do farmacêutico hospitalar. No *site* da intranet do CHUCB pude consultar as *newsletters* publicadas e pude consultar os *posters* e panfletos disponibilizados nos SF com informação sobre os medicamentos (informação ativa).

Pude, ainda, assistir à solicitação de informação por parte dos médicos através de chamada telefónica aos SF. Deve fazer-se o registo em base de dados própria em formato de Access, onde se deve indicar o Serviço, o nome do medicamento, o nome do médico, o tipo de questão, meio de resposta à questão, tempo de resposta, bibliografia consultada e o farmacêutico responsável.

9. Medidas de Gestão do risco do medicamento

De forma a garantir uma utilização segura dos medicamentos, os SF do CHUCB possuem vários sinais de alerta para os colaboradores que utilizam estes fármacos.(31)

Como medidas de gestão de risco, o setor de ambulatório possui pictogramas que acompanham a medicação do doente para lembrar sobre as condições de armazenamento ou sobre a toma (por exemplo, pictogramas a indicar que deve ser tomado antes das refeições, que deve ser armazenado ao abrigo da luz, guardar no frigorífico, entre outros). Tem ainda folhetos informativos de cada medicamento e que é fornecido ao doente na primeira dispensa, tal como já foi referido anteriormente.

Para além disso, existe sinalética que é comum a todos os setores, como por exemplo, para dosagens diferentes (vermelho para a dosagem mais alta, amarelo para a intermédia e verde para mais baixa); para medicamentos fotossensíveis (gaveta onde se encontram armazenados é forrada com papel autocolante azul); para medicamentos de diluição obrigatória; para embalagens idênticas (sinal STOP para medicamentos armazenados numa mesma gaveta ou lado a lado numa prateleira); para nomes de doentes idênticos; e para medicamentos potencialmente perigosos.

10. Conclusão

Durante o estágio nos SFH do CHUCB, tive a oportunidade de integrar uma equipa fantástica, constituída por profissionais competentes e sempre prontos a ajudar. Conseguiram transmitir-me muitos conhecimentos e fazer-me perceber a importância do farmacêutico hospitalar.

O facto de me terem permitido trabalhar e colaborar nos diferentes Setores, fez-me perceber as diferentes funções que um farmacêutico pode assumir dentro dos SFH. Este estágio superou, sem qualquer dúvida, as minhas expectativas e aumentou o meu gosto por esta área.

11. Referências Bibliográficas

1. Infarmed. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. 2005 [cited 2018 Sep 23]. Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
2. Infarmed. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. 2005 [cited 2018 Sep 23]. Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.10 - Conferência de medicamentos/outros produtos de saúde entrados nos Serviços Farmacêuticos. 3ª edição. (Aprovado em 17/02/2017).
4. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.08 - Armazenamento e Distribuição - actividades desenvolvidas. 4ª edição. (Aprovado em 15/12/2014).
5. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.11 - Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. 2ª edição. (Aprovado em 17/02/2017).
6. CHUCB. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Cova da Beira [Internet]. [cited 2019 Jan 27]. Available from: <http://www.chcbeira.pt/?cix=542&lang=1>
7. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.02 - Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos. 9ª edição. (Aprovado em 06/03/2018).
8. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.03 - Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos. 4ª edição.
9. Miguel Pereira Campos Hospital Doutor Fernando Fonseca P. Terapêutica Nutricional no doente crítico: Nutrição Parentérica Avaliação e protocolo de actuação [Internet]. [cited 2019 Jan 29]. Available from: [https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1280/1/Pedro Campos-Protocolo Nutricao Parenterica.pdf](https://repositorio.hff.min-saude.pt/bitstream/10400.10/1280/1/Pedro%20Campos-Protocolo%20Nutricao%20Parenterica.pdf)
10. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.05 - Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos. (Aprovado em 2018).
11. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.12 - Normas para a preparação e controlo de fórmulas farmacêuticas não estéreis. 5ª edição. (Aprovado em 05/06/2015).
12. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Operativo CHCB.PO.FARM.01 - Normas para a reembalagem de medicamentos orais sólidos. 2017.

- 6ª edição. (Aprovado em 19/01/2017).
13. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [Internet]. [cited 2019 Feb 6]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/mbpvh_capitulo_i_vfinal_17815111995a8eee5ad0c17.pdf
 14. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28 - Distribuição semi-automática (Pyxis). 2ª edição. (Aprovado em 25/11/2017).
 15. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.08 - Distribuição Individual Diária em Dose Unitária de Medicamentos. 4ª edição. (Aprovado em 12/03/2018).
 16. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.CHCB.22 - Normas de prescrição médica. 4ª edição. (Aprovado em 21/09/2016).
 17. Ministério da Saúde. Despacho n.º 1400-A/2015. Diário da República [Internet]. 2015 [cited 2019 Feb 7]; Available from: <https://dre.pt/application/file/a/66457154>
 18. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.HF.11 - Aquisição, Preparação, Distribuição e Administração de solução oral de metadona. 3ª edição. (Aprovado em 11/08/2017).
 19. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.04 - Dispensa de medicamentos em ambulatório. 5ª edição. (Aprovado em 24/02/2017).
 20. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.COMFT.21 - Dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal, em ambulatório hospitalar. 1ª edição. (Aprovado em 24/02/2017).
 21. Ministério da Saúde. Despacho n.º 13447-B/2015. Diário da República [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 26]; Available from: <https://dre.pt/application/file/a/71066579>
 22. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.13 - Dispensa de Talidomida. 1ª edição. (Aprovado em 04/12/2015).
 23. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.05 - Circuito de medicamentos hemoderivados. 1ª edição. (Aprovado em 28/09/2016).
 24. Infarmed. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro [Internet]. 2000 [cited 2018 Oct 7]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf
 25. Ministério da Saúde. Despacho n.º 10286/2017. Diário da República [Internet]. [cited 2019 Feb 7]; Available from: <https://dre.pt/application/file/a/114253407>
 26. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.26 - Circuito de estupefacientes e psicotrópicos. 3ª edição. (Aprovado em 29/03/2017).

27. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.31 - Farmacovigilância ativa e Farmácia Clínica. 2ª edição. (Aprovado em 09/12/2016).
28. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.30 - Farmacocinética Clínica. 1ª edição. (Aprovado em 28/09/2016).
29. MSD Portugal. O que são ensaios clínicos [Internet]. [cited 2019 Feb 7]. Available from: <https://msd.pt/ensaios-clinicos/o-que-sao-ensaios-clinicos/>
30. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.33 - Processo de Ensaios Clínicos. 3ª edição. (Aprovado em 24/02/2017).
31. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUCB, E.P.E. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.36 - Normas e sinalética de segurança para medicamentos. 1ª edição. (Aprovado em 08/03/2016).

Capítulo 3 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O estágio em Farmácia Comunitária constitui um dos marcos finais do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) na Universidade da Beira Interior (UBI).

Em muitas zonas territoriais de Portugal, a Farmácia Comunitária funciona como a única estrutura de saúde disponível para a prestação de cuidados de saúde. O farmacêutico comunitário pode contribuir para a gestão da terapêutica, a administração de medicamentos, determinação de parâmetros, identificação de pessoas em risco, deteção precoce de diversas doenças e promoção de estilos de vida mais saudáveis.(1)

O presente relatório tem, assim, como principal objetivo mostrar a minha perspetiva durante o estágio curricular na Farmácia Modelar, durante o período de 5 de novembro de 2018 a 18 de janeiro de 2019.

2. A Farmácia Modelar

2.1. Contextualização da Farmácia

A Farmácia Modelar situa-se na freguesia de Teixoso, pertencente ao concelho da Covilhã. Serve uma população de, aproximadamente, 4500 habitantes e uma área de 35 km². A farmácia é predominantemente frequentada por pessoas com mais de 50 anos, não só da vila de Teixoso, como também das áreas envolventes; tal facto coaduna-se com o envelhecimento da população verificado ao longo dos últimos anos.

2.2. Caracterização do exterior da Farmácia

A farmácia situa-se no centro da vila, na estrada pertencente ao eixo de Teixoso-Canhoso-Tortosendo (TCT). É visível a partir da estrada. No seu exterior podemos visualizar a inscrição “Farmácia”, o símbolo “Cruz Verde” com iluminação durante as horas de serviço e o seu horário de funcionamento, tal como é definido pelo artigo 28.º do Regime Jurídico das farmácias de oficina.(2)

A farmácia tem um acesso fácil para os utentes portadores de deficiência, sem qualquer obstáculo para cadeiras de rodas, fazendo-se cumprir o artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto. Para além disso, existe uma zona de estacionamento ampla em frente a farmácia, bem como uma zona verde.

2.3. Instalações

A Farmácia Modelar tem: área de atendimento ao público, área de recepção e armazenamento de encomendas, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado, tal como vem descrito na Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho como sendo as áreas mínimas obrigatórias de uma Farmácia Comunitária. (3) Para além das divisões referidas, existe ainda um gabinete da Direção Técnica, onde são também guardados alguns arquivos de documentação importante.

A área de atendimento ao público é uma zona ampla e bem iluminada, composta por quatro postos de atendimento e um computador em cada, uma caixa registadora central em local de fácil acesso aos colaboradores da farmácia, uma balança, e expositores com produtos de dermocosmética e de puericultura. Atrás do balcão é possível observar alguns lineares com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), suplementos alimentares, produtos sazonais, produtos de saúde e higiene oral, produtos de ortopedia e podologia, produtos de uso veterinário e um equipamento de medição da tensão arterial.

A área de recepção e armazenamento de encomendas (Figura 7) é constituída por duas zonas:

1. Zona de recepção e armazenamento: tem um computador, uma bancada central, uma estante para armazenamento de produtos de ortopedia, de uso veterinário e produtos auxiliares para a medição da glicémia e um frigorífico para armazenamento da medicação que necessita de temperaturas entre 2°C e 8°C;
2. Na outra zona de armazenamento estão os medicamentos de acordo com a forma farmacêutica, a ordem alfabética do nome comercial e a ordem alfabética da Denominação Comum Internacional (DCI), e do laboratório no caso dos medicamentos genéricos.

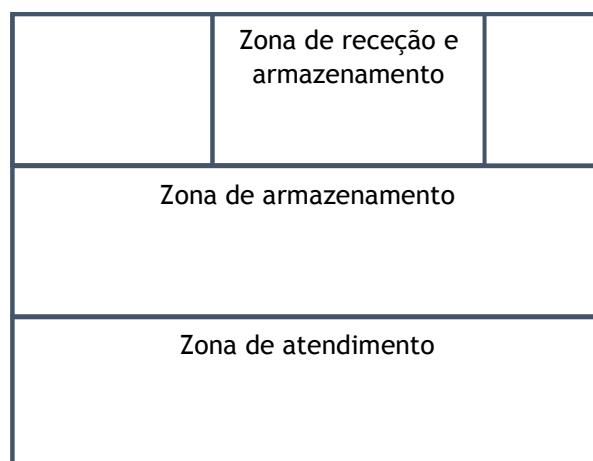


Figura 7: Instalações da Farmácia Modelar

O laboratório é um espaço destinado à preparação de manipulados que dispõe de uma bancada limpa, um lavatório, exaustor e armários onde é armazenado o material obrigatório definido pela Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. (4)

O gabinete de atendimento personalizado é o local onde são prestados serviços farmacêuticos como: medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico) e primeiros socorros. Tem ainda um armário para armazenamento de medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), não acessível pelos utentes. Os utentes só podem entrar ou permanecer neste gabinete se estiverem acompanhados por um colaborador da farmácia.

2.4. Horário de funcionamento

A Farmácia Modelar tem um horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 9h00 às 13h00 e das 14h30 às 19h30, ao sábado das 9h00 às 13h00 e ao domingo das 10h00 às 13h00. Desta forma, possui um período de funcionamento semanal de 52 horas o que está acima do período mínimo estabelecido pela Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro.(5)

2.5. Recursos humanos

A equipa da Farmácia é composta por um Diretor Técnico (Dr.º João Paiva), por uma farmacêutica adjunta (Dr.ª Diana Lopes), por uma farmacêutica (Dr.ª Tânia Correia), por dois técnicos de farmácia e pelo apoio administrativo-financeiro (Sr.º Álvaro Mingote). Sendo assim, é respeitado o predisposto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto no que diz respeito ao quadro farmacêutico e não-farmacêutico.

Tal como descrito pelo artigo 21.º do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto compete, em especial, ao Diretor Técnico:

- Assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia;
- Garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Assegurar a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) a utentes que a não apresentem em casos de força maior, com justificação adequada;
- Garantir o bom estado de conservação dos medicamentos e produtos fornecidos;
- Garantir as condições de higiene e segurança adequadas;
- Assegurar o aprovisionamento suficiente de medicamentos na farmácia;
- Verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica.(2)

Aos restantes farmacêuticos e colaboradores compete-lhes as seguintes responsabilidades:

- Manter-se informado a nível científico, ético e legal, de forma a assumir um nível de competência adequado a uma prática eficiente;
- Promover o uso racional do medicamento;
- Contribuir para a saúde e o bem-estar do utente e do cidadão em geral;
- Prestar os serviços farmacêuticos existentes na farmácia.(6)

Uma correta gestão dos recursos humanos da farmácia pode fazer a diferença na rentabilidade das horas de trabalho dos diferentes colaboradores e na produtividade de cada um. É importante arranjar técnicas que motivem os colaboradores a trabalhar e, assim, a trazer mais lucro e benefício para a farmácia. Por exemplo, definir objetivos remunerados no final do mês e que sejam mensuráveis e quantitativos ou delegar tarefas.

Cada vez mais se aposta na valorização dos quadros como medida de diferenciação e de competitividade. Quanto mais qualificados e motivados forem os colaboradores, mais capacidade as empresas terão para enfrentar e superar desafios. Na Farmácia Modelar, o diálogo entre os colaboradores permite manter um ambiente de união e relativa harmonia. Os clientes apercebem-se frequentemente do estado de espírito da equipa, quando se encontram na farmácia.

2.6. Recursos informáticos

O sistema informático utilizado na farmácia para as atividades diárias é o Sifarma® 2000. É uma ferramenta que permite realizar a maior parte das tarefas do dia-a-dia da farmácia, tais como fazer o atendimento, a gestão de *stocks*, receção e realização das encomendas de medicamentos e produtos, e a faturação.

A gestão macro do sistema informático é feita pela Glinnt, enquanto que, a gestão corrente é feita pelos colaboradores da farmácia. Cada colaborador possui um código de acesso, permitindo assim a rastreabilidade das atividades realizadas. Os colaboradores têm níveis de acesso diferenciados ao sistema informático, dependendo das tarefas que tenham de realizar e das funções atribuídas.

Existem outros recursos informáticos, como a impressora, geridas por outras empresas fora do universo da Autoridade Nacional das Farmácias (ANF).

Na parte do atendimento, especificamente, este programa permite a consulta da ficha do utente, de medicamentos e produtos dispensados anteriormente e a obtenção de informação a nível científico. Durante o estágio, tive a oportunidade de interagir com o programa e de perceber as diferentes ferramentas que proporciona.

3. Aprovisionamento e Armazenamento

A etapa de aprovisionamento e de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde constituiu uma das primeiras etapas do meu estágio. Teve, inicialmente, o principal objetivo de dar a conhecer todos os medicamentos e produtos de saúde que existem na Farmácia, bem como a distinção entre eles. Para além disso, permite que consigamos saber onde estão armazenados os medicamentos e os produtos de saúde facilitando, assim, a parte do atendimento. A maioria dos medicamentos são aprovisionados pela regra de *stocks* mínimos; quando um determinado produto atinge o mínimo de *stock* exigível, é gerado um pedido de encomenda. Existem diversos medicamentos que são adquiridos diretamente aos fabricantes, e não seguem esta regra.

3.1. Seleção do fornecedor

O fornecedor é selecionado conforme (por ordem de importância) a disponibilidade dos produtos, as melhores condições comerciais, os descontos e bonificações, a frequência de entregas diárias e a facilidade de pagamento.

A Farmácia Modelar possui como fornecedores principais a OCP Portugal, a Plural e a Alliance Healthcare, que são responsáveis pela grande maioria das encomendas diárias de medicamentos e outros produtos de saúde. A farmácia só compra produtos a empresas certificadas e que cumprem as Boas Práticas de Distribuição. Desta forma, assegura-se que participa numa cadeia de gestão dos medicamentos sustentada e controlada.

3.2. Realização de uma encomenda

Durante o meu estágio na Farmácia Modelar verifiquei que existem 4 tipos de encomendas diferentes: diárias, diretas, pontuais/instantâneas e, ainda, “Via Verde do Medicamento”.

As encomendas diárias são efetuadas em dois momentos do dia, de manhã e ao final da tarde, com recurso ao Sifarma[®] 2000 que as gera de forma automática com base nos *stocks* mínimos e máximos que são definidos previamente para cada produto. As encomendas são posteriormente analisadas e ajustadas conforme as necessidades da farmácia antes de serem enviadas ao fornecedor.

Podem ainda ser realizadas encomendas diretas a alguns laboratórios de medicamentos genéricos. Estas podem ser feitas por *e-mail*, chamada telefónica ou através do delegado, na farmácia. A presença do delegado tem vantagens e desvantagens: permite discutir os descontos e negociar diretamente, mas a pressão exercida por este pode enviesar a análise das necessidades reais. Este tipo de encomendas tem como vantagem a obtenção de maiores descontos e melhores condições na compra de um maior volume de produtos; contudo, necessitam de uma avaliação mais ponderada de custo-benefício, porque na generalidade obrigam a um aumento significativo nos *stocks*.

Nos casos em que um utente solicita um medicamento ou produto que não pertence ao *stock* habitual da farmácia, é possível efetuar uma encomenda instantânea através do Sifarma® 2000. Neste caso, deve garantir-se que o produto fica reservado e, preferencialmente, pago.

Para além disso, existem as encomendas pela “Via Verde do Medicamento” que garantem o fornecimento de medicamentos prioritários num prazo máximo de 48 horas após a encomenda. Esta via de aquisição só pode ser ativada mediante receita médica e quando a farmácia não possui *stock* do medicamento em questão.(7)

Para além dos medicamentos, a farmácia necessita de consumíveis, tais como papel, tinteiros, autocolantes para etiquetas, entre outros. Existe, na Farmácia Modelar, um técnico responsável pela gestão destes *stocks*, cruciais para o funcionamento. Esta gestão é fundamental para se obter uma boa resposta às necessidades dos utentes e minimizar os custos para a farmácia. O objetivo é eliminar o *stock* prejudicial para os lucros da farmácia, ou seja, com margem de rentabilidade mais baixa e Preço de Venda à Farmácia (PVF) elevado, e reforçar o *stock* com mais rentabilidade.

Para tal, recorre-se à análise ABC na qual se dividem os medicamentos e produtos de saúde em 3 grupos distintos:

- A. Constitui o grupo dos medicamentos com mais custo para a farmácia e que representam cerca de 20% de todo o *stock*;
- B. Grupo médio de medicamentos e produtos com maior rotatividade que o grupo A, mas mesmo assim possuem um valor mais elevado do que os do grupo C para a farmácia;
- C. Grupo que requer menor controlo uma vez que possuem uma margem de rentabilidade inferior e constituem cerca de 80% do *stock* da farmácia.

O controlo de *stocks* é realizado diariamente aquando das vendas ao público, uma vez que ao ir buscar o medicamento podemos ver se o *stock* informático corresponde ao *stock* real e se existem reservas para o mesmo. Para além disso, é ainda efetuado um controlo mensal de medicamentos e produtos de saúde cuja validade expira dentro de 2 meses, sendo estes separados para outra prateleira, ou até 4 meses para medicamentos de venda livre ou com *stock* mais elevado. No final do ano, são analisadas as listas de reservas e de todo o inventário da farmácia.

3.3. Receção de uma encomenda

As encomendas de medicamentos e produtos de saúde chegam à farmácia em contentores de plástico ou caixas de papelão acompanhadas pela respetiva guia de remessa ou fatura em duplicado, onde estão descritos: n.º de encomenda, produtos pedidos/enviados, Preços de Venda ao Público (PVP) (exceto para medicamentos ou produtos não sujeitos a receita médica para os quais o preço é estabelecido pela farmácia), PVF, imposto sobre o valor acrescentado (IVA), total da fatura, local de carga e descarga da mercadoria, e outras

informações relevantes. Os medicamentos que necessitam de refrigeração, por norma, são transportados em contentores assinalados e devidamente acondicionados de forma a manter a temperatura entre os 2 e os 8 °C.

Para a receção da encomenda propriamente dita com recurso ao Sifarma[®] 2000, começa-se por inserir o n.º da fatura e o valor total da mesma. Seguidamente, conferem-se todos os medicamentos da encomenda. Durante o estágio tive a oportunidade de realizar esta tarefa várias vezes, utilizando o sensor de leitura ótica, conferindo o código de cada produto, o PVF e o prazo de validade.

Para os medicamentos de venda livre, e tendo em conta a margem legal de comercialização, é necessário ajustar o PVP e colocar a respetiva etiqueta com o preço antes do seu armazenamento.

No final, é necessário conferir o valor total da encomenda, n.º de unidades e medicamentos não fornecidos. Os medicamentos que pertencem a reservas são alocados a estas no fim da encomenda. As faltas de produtos são comunicadas ao Infarmed (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.). Se a encomenda tiver MEP ou benzodiazepinas, é gerado um código que permite identificar a presença destes produtos na encomenda.

3.4. Devoluções

A devolução de um produto pode justificar-se quando um produto ou a sua embalagem vêm danificados na encomenda, o produto vem a mais na encomenda, o prazo de validade do produto rececionado é curto, a validade do produto expirou, ou se o Infarmed ou o titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) solicitar a retirada de um lote ou medicamento do mercado.

Deste processo gera-se uma nota de devolução, recorrendo ao Sifarma[®] 2000, tarefa que pode realizar sob a supervisão de um farmacêutico. A resolução pode originar: troca de produto, nota de crédito total ou parcial ou não aceitação da devolução.

3.5. Armazenamento

Após a receção da encomenda, temos a etapa de armazenamento, devendo ser respeitadas as condições específicas de acordo com o tipo de medicamento ou produto.

Na Farmácia Modelar os medicamentos genéricos são separados dos de marca. Estão organizados por ordem alfabética de princípio ativo, laboratório e ordem crescente de dosagem, respeitando o princípio FEFO (*First-Expired, First-Out*). Os medicamentos de marca são armazenados da mesma maneira que os genéricos em armários com vidros opacos, por estarem numa zona visível pelos utentes. Para além disso, existe uma área de armazenamento específica para os medicamentos em saquetas, xaropes e soluções orais, ampolas, transdérmicos, supositórios, injetáveis, vaginais e tópicos. Os medicamentos de venda livre, dermocosmética, puericultura e ortopédicos são colocados em armários na zona de atendimento ao público visível pelos clientes.

3.5.1. Temperatura e humidade

De forma semanal, é realizado o controlo e registo das temperaturas e humidades através de termohigrómetros e do sistema de ar condicionado. Na farmácia, a temperatura deve ser igual ou inferior a 25°C e a humidade igual ou inferior a 60%. O frigorífico tem de ter uma temperatura entre os 2 e os 8°C. Alterações a estes valores podem originar a deterioração de todos os medicamentos.

4. Dispensa de medicamentos

4.1. Interação Farmacêutico - Utente - Medicamento

A principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e bem-estar do doente e cidadão em geral, garantindo o acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.(8)

Na dispensa de medicamentos, um atendimento adequado e personalizado é fundamental para uma boa interação entre o farmacêutico e o utente. Por isso, desde os primeiros dias do meu estágio comecei a observar os atendimentos de cada colaborador, percebendo a forma de abordagem de cada um para com os utentes e alguns procedimentos no que diz respeito ao uso do Sifarma® 2000. Para além disso, fiz vários casos clínicos e simulação de atendimento a clientes para ganhar alguma destreza e confiança no atendimento.

A partir da quinta semana de estágio, comecei a fazer os primeiros atendimentos sob a supervisão e aconselhamento dos vários colaboradores da farmácia.

Tendo em conta o mercado competitivo das farmácias, é importante saber aplicar técnicas que trazem mais clientes para a farmácia. Uma dessas é, por exemplo, facilitar vendas a crédito a pessoas que sejam clientes habituais e que sejam de confiança. A gestão de clientes permite direcionar as vendas para os grupos de interesse, aumentando as probabilidades de venda, e criar oportunidades de fidelização e negócio. Conhecer os clientes permite, também, que a farmácia se defenda de potenciais riscos, como o crédito mal parado, *stocks* sem consumo, entre outros.

4.2. Farmacovigilância

A farmacovigilância compreende o conjunto de atividades relacionadas com detetar, avaliar, compreender e prevenir reações adversas aos medicamentos (RAM) ou qualquer outro problema relacionado com o medicamento. Para tal, foi criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) que é constituído por sete Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF) e é coordenado pelo Infarmed.(9)

O farmacêutico, como profissional de saúde, tem como dever comunicar à URF as RAM ou suspeita de reações adversas graves de que tenha conhecimento, resultantes do uso de medicamentos.(10) Para além dos profissionais de saúde, qualquer cidadão pode notificar a RAM quer seja o doente que sofreu, familiar ou cuidador.(9) Durante o meu estágio não foram efetuadas submissões de suspeitas de RAM.

4.3. Dispensa de MSRM

Segundo o artigo 113º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto os MSRM são classificados como medicamentos de receita médica renovável, de receita médica especial ou de receita médica restrita. No que diz respeito à sua prescrição é, preferencialmente, eletrónica. A prescrição manual é excecional, como por exemplo, em caso de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio ou máximo de 40 receitas médicas por mês.(10,11)

A prescrição por via eletrónica ou manual tem uma validade de 30 dias, contada a partir da data da sua emissão, ou 6 meses no caso de medicamentos destinados a tratamentos de longa duração.

Existem alguns modelos de prescrição utilizados por seguradoras ou outras entidades, diferentes dos *standardizados*. As receitas médico-veterinárias também têm formatos específicos que, muitas vezes, diferem de clínica para clínica.

O farmacêutico é responsável pela validação da receita médica no momento do atendimento. Podendo tratar-se de uma receita manual, eletrónica desmaterializada (ou receita sem papel) ou eletrónica materializada. Durante o estágio, tive a oportunidade de trabalhar com quase todos os tipos de receitas existentes.

Na validação de uma receita manual, têm de ser verificados os seguintes parâmetros:

- a. Identificação do utente, incluindo o nome e n.º de utente do SNS;
- b. Exceção legal;
- c. Identificação do médico prescriptor, através da vinheta;
- d. Vinheta identificativa do local de prescrição, se possível;
- e. Referência ao regime especial de participação;
- f. Identificação do medicamento prescrito por DCI, forma farmacêutica, dosagem, posologia, número de unidades por embalagem e número de embalagens;
 - i. Na ausência do número de unidades por embalagem, devemos dispensar a embalagem mais pequena disponível (12);
 - ii. Podem ser prescritos no total 4 medicamentos ou produtos distintos, sendo que não podem ser prescritas mais de 2 embalagens de um mesmo medicamento e que o total de embalagens não ultrapasse as 4.(11)
- g. Prazo de validade (30 dias);
- h. Assinatura do médico prescriptor;
- i. Data da prescrição.

No que diz respeito às receitas por via eletrónica, só são válidas se incluírem:

- a. Número da receita;
- b. Local de prescrição;
- c. Identificação do médico prescriptor;
- d. Nome do utente;
- e. DCI da substância ativa prescrita, dosagem, forma farmacêutica, número de unidades da embalagem e número de embalagens;
- f. Data da prescrição.(11)

Se se tratar de uma receita materializada, para além dos elementos atrás referidos deve conter:

- a. Identificação do prescriptor juntamente com o número de cédula profissional e, se possível, a especialidade;
- b. A entidade financeira responsável e número de beneficiário;
- c. Referência ao regime especial de comparticipação dos medicamentos, se aplicável;
- d. Código Nacional de Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) ou outro código identificador do produto;
- e. Assinatura do prescriptor.(11)

Uma das vantagens das receitas eletrónicas relativamente às receitas manuais corresponde à facilidade na leitura do medicamento prescrito e minimização dos erros de interpretação da caligrafia do médico prescriptor. Se os sistemas informáticos e os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde estiverem a funcionar convenientemente, as receitas eletrónicas são validadas automaticamente.

4.4. Dispensa de MEP

A dispensa deste tipo de medicamentos difere dos restantes pelo facto de conterem, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico que possa desencadear riscos importantes de abuso de medicamentos, criar toxicod dependência ou ser utilizado para fins ilícitos. (10)

Na dispensa deste tipo de medicamentos, e independentemente do tipo de prescrição médica apresentada, o farmacêutico tem de registar informaticamente os dados do utente (nome, data de nascimento, morada, número e validade do cartão de cidadão), os dados do utente que levanta a medicação no caso de diferir do primeiro, identificação do medicamento e data da dispensa e o nome do médico prescriptor.

No final da dispensa, é emitido um comprovativo em papel que tem de ser armazenado por um período de 5 anos, e enviado mensalmente por via eletrónica ao Infarmed através do Farmalink®.

4.5. Dispensa de MNSRM

Os medicamentos que não preencham qualquer uma das condições definidas no artigo 114º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto não estão sujeitos a receita médica. (10)

A automedicação corresponde à utilização de MNSRM de forma responsável com o objetivo de aliviar e tratar queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde. No entanto, esta prática deve limitar-se a situações que não necessitem de consulta médica e que estejam contempladas na lista de situações passíveis de automedicação do Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. (13)

Dentro da categoria de MNSRM, existem os MNSRM de Dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) que, embora não requeiram prescrição médica, devem ser dispensados segundo os protocolos próprios de dispensa. (13)

O farmacêutico deve alertar o utente para os possíveis riscos associados, uma vez que podem estar a mascarar-se sintomas, dificultar o diagnóstico e favorecer o aparecimento de interações medicamentosas. Neste sentido, desempenha um papel muito importante na educação para a saúde e na promoção do uso racional do medicamento. Em situações claramente identificadas como nocivas para o utente, o farmacêutico pode encaminhá-lo para um tratamento alternativo ou, no limite, recusar a dispensa do medicamento.

Durante o meu estágio, que decorreu entre novembro e janeiro, tive a oportunidade de assistir e efetuar aconselhamento aos utentes e aprendi a importância de conhecer o seu historial para selecionar o medicamento certo e na posologia correta. A procura de MNSRM era maior para antitússicos, descongestionantes nasais, analgésicos e antipiréticos para combater os principais sintomas de gripe e constipação.

5. ValorMed

A ValorMed consiste numa sociedade sem fins lucrativos criada com o objetivo de tratar da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. A farmácia assegura a receção assistida dos resíduos e participa na divulgação das campanhas de comunicação e informação produzidas pela ValorMed. (14)

O farmacêutico pode, assim, contribuir para a sensibilização dos utentes para as boas práticas ambientais, pelo que devem informá-los de que a farmácia funciona como um ponto de retoma dos resíduos de embalagens ou medicamentos fora de uso. A Farmácia Modelar possui um contentor utilizado pelos utentes para o efeito e recolhe resíduos de diversas instituições.

6. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

6.1. Produtos de dermocosmética e de higiene corporal

Segundo o Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, um produto cosmético é considerado qualquer substância ou mistura destinada a ser aplicada em zonas do corpo humano, como por exemplo, pele, cabelo, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes ou mucosas bucais com o objetivo de limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais.(15)

Durante o meu estágio, tive uma apresentação sobre Dermocosmética e outros produtos para a higiene dada pela Dr.ª Tânia. Tal proporcionou-me algumas bases nesta área tendo em conta que, ao longo do MICF, não temos uma unidade curricular específica e adaptada à realidade profissional. Para além disso, fiquei a conhecer as principais marcas de dermocosmética e higiene corporal existentes na Farmácia Modelar, tais como, a Vichy®, a Uriage®, a Avène®, a La Roche Posay®, a D'Aveia® e a Klorane®.

6.2. Produtos para alimentação especial e infantil

Os produtos destinados a alimentação especial correspondem aos géneros alimentícios que, devido à sua composição especial ou aos processos de fabrico submetidos, se distinguem dos alimentos de consumo corrente, tal como vem definido no Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho.(16)

Apesar de não haver na Farmácia Modelar muitos produtos deste género, tive um dia dedicado a esta área e a oportunidade de ver *online* e familiarizar-me com toda a gama da Nutricia® para diferentes grupos de indivíduos.

Relativamente à alimentação infantil, esta constitui uma opção em situações em que as mães não possam/queiram amamentar os filhos, embora o leite materno seja o melhor alimento nos primeiros 6 meses de vida. Para tal, existe uma grande variedade: leites sem lactose, anti obstipantes, que facilitam a digestão e a absorção dos alimentos, com espessantes naturais e leites hipoalergénicos.(16) Tal como para os anteriores, tive a oportunidade de conhecer alguns exemplos de leites (das marcas Nestlé®, Nutriben® e Miltina®) e o melhor a aconselhar a cada situação.

6.3. Suplementos alimentares e medicamentos à base de plantas

Os suplementos alimentares correspondem a todos os produtos que se destinam a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que possuem concentrações altas de determinadas substâncias ou nutrientes com efeito nutricional ou fisiológico.(17)

Na Farmácia Modelar, foi-me apresentada pelos colaboradores toda a linha de suplementos da marca BioActivo® e da Arkocápsulas®, bem como vários casos clínicos onde tinha que aplicar os conhecimentos adquiridos. Em contrapartida, foi-me proposto escolher um suplemento do inventário da farmácia e fazer uma apresentação. Escolhi o Ecophane®, um suplemento para o fortalecimento de unhas e cabelos. Posteriormente, realizei uma venda a

uma utente, com a qual aprendi como adequar o vocabulário para que as pessoas leigas entendam o propósito do produto.

Quanto aos medicamentos à base de plantas, estes compreendem todos os medicamentos que contêm uma ou mais substâncias ativas derivadas de plantas, ou uma ou mais preparações à base de plantas.(18)

Durante o estágio pude aperceber-me de que os medicamentos desta categoria mais solicitados eram sobretudo para tratamento da obstipação (exemplo do Bekunis[®]) e estados de ansiedade e insónia (Valdispert[®] e Stilnoite[®]).

6.4. Medicamentos de uso veterinário (MUV)

Um MUV é definido como toda a substância ou associação de substâncias com propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada no animal com fim de estabelecer um diagnóstico, ou que tenha como objetivo restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas. Estes medicamentos são regulados pela Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), ao contrário dos medicamentos de uso humano cuja entidade reguladora é o Infarmed. (19)

Durante o estágio, tive também uma apresentação sobre MUV dada pela Dr.^a Tânia, que me mostrou como desenvolver um atendimento correto, que perguntas fazer e para que servia cada produto. Os MUV mais solicitados foram os desparasitantes internos e externos, e contraceptivos orais para gatas e cadelas.

7. Outros serviços prestados na Farmácia

7.1. Determinação de parâmetros fisiológicos

De todos os serviços prestados na Farmácia Modelar, a medição da pressão arterial foi o serviço que prestei com maior frequência durante o estágio. Para tal, solicitava sempre ao utente para repousar sentado alguns minutos e retirar o casaco para realizar o teste. No final, se a pressão arterial estivesse elevada, questionava o utente se já tomava medicação para a hipertensão, avaliava a sua adesão à mesma e recomendava medidas não farmacológicas, tais como, a prática de exercício físico, alterações na alimentação e evitar o café. No entanto, nem sempre um valor alto da pressão arterial significa que tem hipertensão e, por isso, deve descartar-se a hipótese de estar ansioso ou nervoso.

Para além da pressão arterial, também é possível medir o peso, a altura e o IMC através de um equipamento que dispensa um talão com os valores. Neste tipo de serviço, o farmacêutico só intervém se o utente necessitar de ajuda para interpretar os valores ou conselhos. Durante o estágio, tive uma situação de uma senhora que me pediu ajuda para interpretar os valores e dar conselhos. A senhora estava preocupada porque tinha uma consulta dentro de 2 meses e queria reduzir 20 kg, pois estava muito acima do peso ideal e, apesar de parecer impossível, eu disse à senhora para tentar mudar a sua alimentação, fazer mais exercício físico e ter muita força de vontade, que conseguiria perder esse peso.

7.2. Determinação de parâmetros bioquímicos

Na Farmácia Modelar é possível medir os níveis da glicémia capilar, do colesterol total, dos triglicéridos e do ácido úrico. Durante o estágio, tive a oportunidade de realizar, pelo menos, uma vez cada medição sempre sob a supervisão de um farmacêutico e cumprindo as Boas Práticas.

A medição da glicémia capilar geralmente é feita em jejum, altura em que os valores são mais fiáveis. Consoante o resultado da determinação, era dado o devido aconselhamento ao utente.

7.3. Administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV)

A administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no PNV são mais um dos serviços disponibilizados pelas farmácias. Para tal, o farmacêutico deve ter formação específica e reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos.

8. Preparação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados podem ser preparados segundo fórmulas magistrais ou preparados officinais, sendo que uma fórmula magistral é todo o medicamento preparado segundo uma receita médica e destinado a determinado doente, enquanto que, um preparado oficial é um medicamento preparado segundo as indicações de uma farmacopeia ou de um formulário oficial. (10)

Para a preparação deste tipo de medicamentos, a farmácia deve estar equipada com instalações adequadas e o material necessário para a manipulação dos medicamentos. (6)

Apesar de não ter tido a oportunidade de preparar um manipulado, fui bem elucidada sobre este assunto e sobre a maneira como devem vir prescritos na receita médica (por exemplo, ter a indicação Rx ou FSA que significa “Faça Segundo a Arte”).

Contudo, tive a oportunidade de reconstituir várias preparações extemporâneas de alguns antibióticos com água purificada, tendo o cuidado de alertar o utente para as condições de armazenamento e de utilização.

9. Contabilidade

9.1. Conferência do receituário

A conferência de receituário é efetuada de forma mensal por um colaborador da Farmácia Modelar, processo que tive oportunidade de observar e realizar. Para além disso, foi-me dada uma explicação pela Dr.^a Diana sobre como conferir as receitas e os diferentes planos de comparticipação.

No que diz respeito às receitas manuais, tal como foi dito anteriormente, no ato da dispensa é verificado se contém os elementos necessários para se considerar válida para

faturação. No final, é impresso no verso da receita o que foi dispensado e o utente que está a levantar a medicação tem que assinar a mesma. Posteriormente, é assinada e datada pelo colaborador que realizou o atendimento e armazenada numa gaveta que contém as receitas separadas por organismo de participação (01, 48, 99, e outros).

Quanto às receitas desmaterializadas, apenas são sujeitas a processamento pelos colaboradores aquelas que contêm um plano complementar associado de uma entidade diferente do SNS. Nestes casos, era necessário o utente assinar as faturas e verificar o número de beneficiário do mesmo.

Por fim, todas as receitas são verificadas uma segunda vez por uma pessoa diferente e carimbadas com o carimbo da farmácia.

9.2. Faturação

No final de cada mês, era realizada a faturação das receitas já conferidas e organizar as mesmas por organismo de participação e por lotes, sendo que cada lote é constituído por 30 receitas.

A cada lote completo, era impresso o Verbetes de Identificação de Lote (VIL), a Relação Resumo de Lotes (RRL) em duplicado no momento da faturação e a Fatura em quadruplicado para ser enviada à ANF e ao Centro de Conferência de Faturas (CCF). Até ao dia 5 de cada mês, as faturas bem como os documentos atrás referidos correspondentes ao mês anterior devem ser enviados para o CCF. Até ao dia 10 de cada mês, devem ser enviadas as faturas e os documentos referidos para os organismos complementares de participação. (20)

9.3. Receituário devolvido

Após a chegada de toda a faturação ao CCF, decorre um processo de conferência até ao dia 25 desse mesmo mês. No final, serão disponibilizados às farmácias, os erros e as diferenças identificados devidamente justificados. Após a sua correção, é possível submeter novamente os documentos a pagamento no mês seguinte. (20) O objetivo da farmácia é não ter quaisquer receitas. Implica a responsabilização de todos os colaboradores, desde os que as receberam até aos que corrigiram e processaram o receituário.

10. Qualidade

O Manual de Qualidade da Farmácia Modelar é um documento baseado nas normas de qualidade vigentes internacionalmente, sendo que é da responsabilidade do Diretor Técnico fazer observar o cumprimento das determinações que constam no mesmo e que satisfazem os requisitos da norma NP EN ISO 9001, das Boas Práticas de Farmácia e da legislação em vigor. Para além do referido, o Sistema de Qualidade apoia-se, ainda, parcialmente no Manual de Eficiência Operacional publicado pela ANF. A farmácia tem elaborados e arquivados processos técnicos, com impacto direto na capacidade da equipa em satisfazer os clientes, e processos de suporte, que são necessários à concretização dos processos técnicos. (21)

10.1. Objetivos da qualidade

Os objetivos da qualidade são elaborados anualmente, e permitem guiar a gestão da farmácia. Alguns dos objetivos são:

- Aumentar em 2% o número de clientes da farmácia;
- Definir um tempo médio de atendimento por receita dispensada inferior a 3 minutos, para medicamentos de uso recorrente pelo doente;
- Reduzir a rotura de *stock* e/ou indisponibilidade de produtos para venda;
- Controlar o *stock* total, em valor, da farmácia;
- Garantir o cumprimento da Circular Normativa Conjunta n.º 01 Infarmed/ACSS, garantindo a permanência de um *stock* mínimo de 3 genéricos mais baratos de cada grupo homogéneo;
- Aumentar o valor médio de venda por colaborador em 10%;
- Diminuir a 0% o receituário devolvido;
- Proporcionar, pelo menos, 35 horas anuais de formação aos colaboradores;
- Intensificar a relação com lares e Instituições Particulares de Solidariedade Social (IPSS).(21)

11. Conclusão

Durante o estágio na Farmácia Modelar, percebi que o facto de estar inserida num meio rural permite que a aproximação entre o utente e o farmacêutico seja maior, bem como a confiança que nele deposita e o seguimento que é possível realizar com os utentes.

Este período foi o culminar de uma aprendizagem contínua que contribuiu, sem dúvida, para a minha realização académica e profissional. Nada disto seria possível sem a ajuda da equipa da Farmácia Modelar que marcou pela diferença no que diz respeito à programação das atividades do estágio e na transmissão dos conhecimentos.

Concluindo, o estágio em Farmácia Comunitária superou as minhas expectativas. Sinto que ganhei mais confiança e atitude para encarar as exigências desta profissão no futuro. Mais uma vez, tenho a agradecer tudo isto à equipa da Farmácia Modelar pelo espírito de entajuda que me transmitiu e por me incentivar a ser cada vez mais e melhor em tudo o que fazia.

12. Referências Bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais. [cited 2019 Feb 2]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Infarmed. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto - Regime jurídico das farmácias de oficina. [cited 2018 Nov 14]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/022-A_DL_307_2007_6ALT.pdf/b01f6550-5848-4367-9644-d7ad6b74a720
3. Infarmed. Deliberação n.º 1502/2014 - Áreas mínimas/farmácias. [cited 2018 Nov 14]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/55031218>
4. Infarmed. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro - Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados, que consta do anexo à presente deliberação e dela faz parte integrante. [cited 2018 Nov 14]. Available from: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Equipamento+minimo+%28Delib+1500-2004%29.pdf/e69630e6-44fa-4eaf-91ad-d7f25897df4f?version=1.0>
5. Infarmed. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro - Define o horário padrão de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turnos, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno pela dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior, e revoga a Portaria n.º 31-A/2011, de 11 de janeiro. [cited 2018 Nov 14]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/029-D_Port_277_2012.pdf
6. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária. [cited 2019 Jan 19]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
7. Infarmed. Circular Informativa n.º 019/CD/100.20.200 Projeto Via Verde do Medicamento. 2015 [cited 2019 Jan 19]. Available from: www.infarmed.pt
8. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [cited 2019 Feb 2]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf
9. Infarmed. Farmacovigilância. [cited 2019 Feb 2]. Available from: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/muh_farmacovigilancia
10. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/540322>

11. Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho. [cited 2019 Jan 20]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/69879582>
12. Infarmed. Portaria n.º 193/2011, de 13 de maio. [cited 2019 Jan 20]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1072289/113-D1_Port_193_2011_1ALT_REV.pdf
13. Infarmed. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho. [cited 2019 Jan 20]. Available from: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/011-D1_Desp_17690_2007.pdf
14. ValorMed. Quem Somos- Valormed [Internet]. [cited 2019 Feb 2]. Available from: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
15. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro. [cited 2019 Jan 21]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/308186>
16. Ministério da Agricultura do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho. [cited 2019 Jan 21]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/335545>
17. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho [cited 2019 Jan 21]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/693338>
18. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. [cited 2019 Jan 21]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/499407>
19. Ministério da Agricultura do desenvolvimento rural e das pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. [cited 2019 Jan 22]. Available from: <https://dre.pt/application/file/a/454658>
20. Administração Central do Sistema de Saúde. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. 2017 [cited 2019 Jan 22]. Available from: [https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual de Relacionamento de Farmácias v1.25.pdf](https://www.ccf.min-saude.pt/portal/page/portal/estrutura/documentacaoPublica/ACSS/Manual_de_Relacionamento_de_Farmacias_v1.25.pdf)
21. Modelar F. Manual de Qualidade da Farmácia Modelar.

ANEXOS

Anexo I - Fase Pré-clínica e clínica da Investigação



Figura 8: Fase pré-clínica e clínica da investigação. [adaptado de (11,12)]

Anexo II - Principais intervenientes nos ensaios clínicos e o respetivo papel

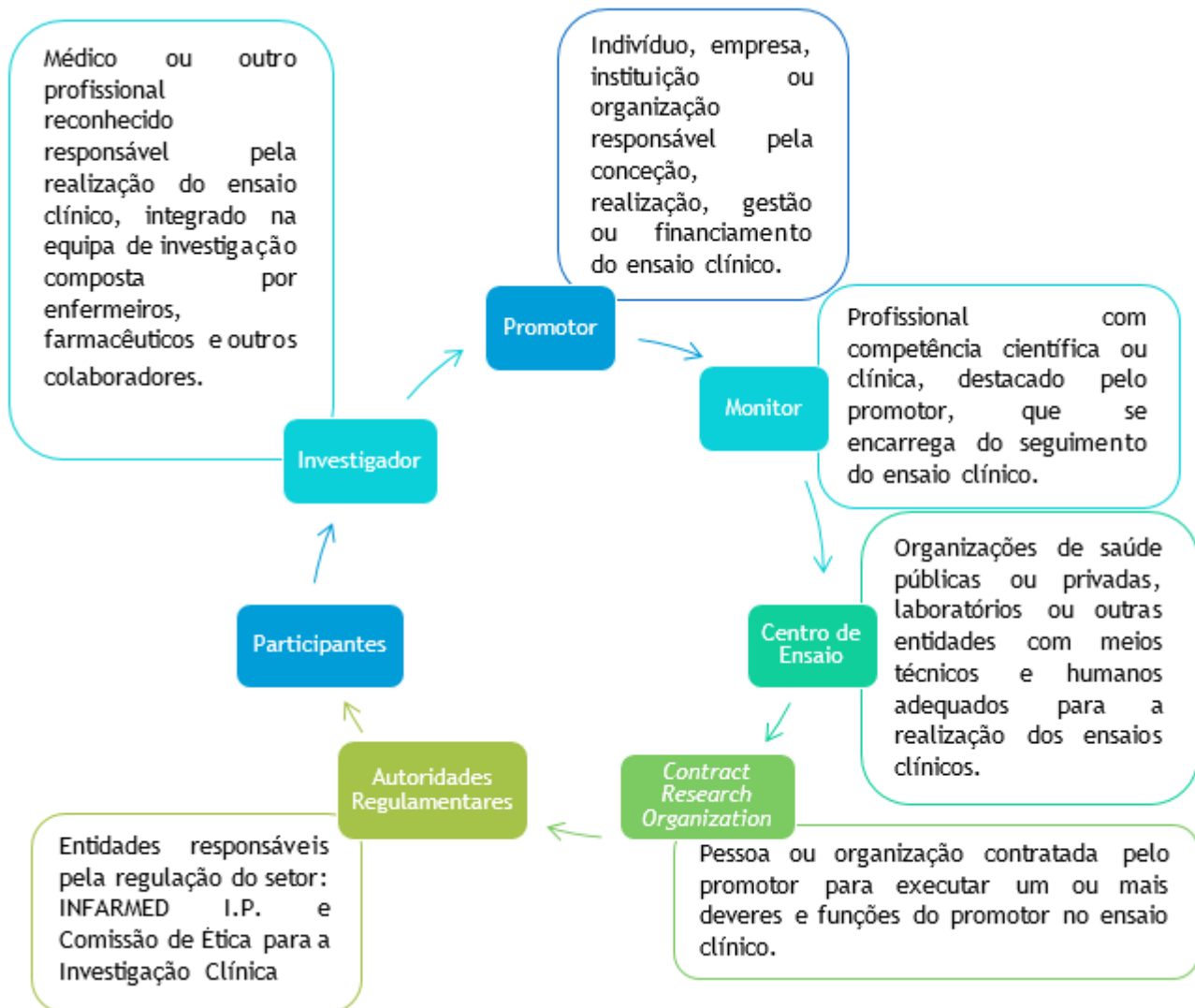


Figura 9: Principais intervenientes nos ensaios clínicos e o respetivo papel

Anexo III - Inventário do Medicamento Experimental

Tabela 2: Inventário do medicamento experimental

IMPRESSO - Inventário do medicamento experimental

Identificação do Ensaio Clínico/Promotor	
Identificação do Medicamento/Comparador	
Identificação do Investigador Principal	

Receção						
Remessa n.º	Data de Receção	N.º do lote	N.º do Kit	N.º de unidades de medicamento rececionadas	Prazo de validade	Farmacêutico Responsável

Dispensa			
Data de Dispensa	N.º Participante (N.º Screening/N.º de Aleatorização)	N.º de unidades de medicamento dispensadas	Farmacêutico Responsável

Farmacêutico Responsável	
Monitor do Ensaio Clínico	

Tabela 3: Impresso para registo de informação no ato de devolução ou destruição do medicamento experimental

IMPRESSO - Inventário do medicamento experimental

Identificação do Ensaio Clínico/Promotor	
Identificação do Medicamento/Comparador	
Identificação do Investigador Principal	

Devolução aos SFH					Devolução ao Promotor ou Destruição			
Data da Devolução	Identificação do Participante	N.º de unidades de medicamento devolvidas	Cálculo da <i>Compliance</i>	Farmacêutico Responsável	Data da Devolução	N.º de unidades de medicamento devolvidas	Farmacêutico responsável	Monitor do estudo

Farmacêutico Responsável	
Monitor do Ensaio Clínico	

Anexo V - Etiquetas para colocar na embalagem do medicamento experimental no ato da dispensa

N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____	N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____
N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____	N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____
N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____	N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____
N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____	N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____
N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____	N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____
N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____	N.º do participante: _____ Nome do Investigador Principal: _____ Medicamento/Comparador: _____ Data da dispensa: __/__/____ Posologia: _____

Figura 11: Etiquetas para colocar na embalagem do medicamento no ato da dispensa



Figura 11: Etiquetas para colocar na embalagem do medicamento no ato da dispensa

Anexo VI - Etiquetas para a medicação não utilizada, excedente de manipulação devolvida aos SFH, e para a medicação em quarentena

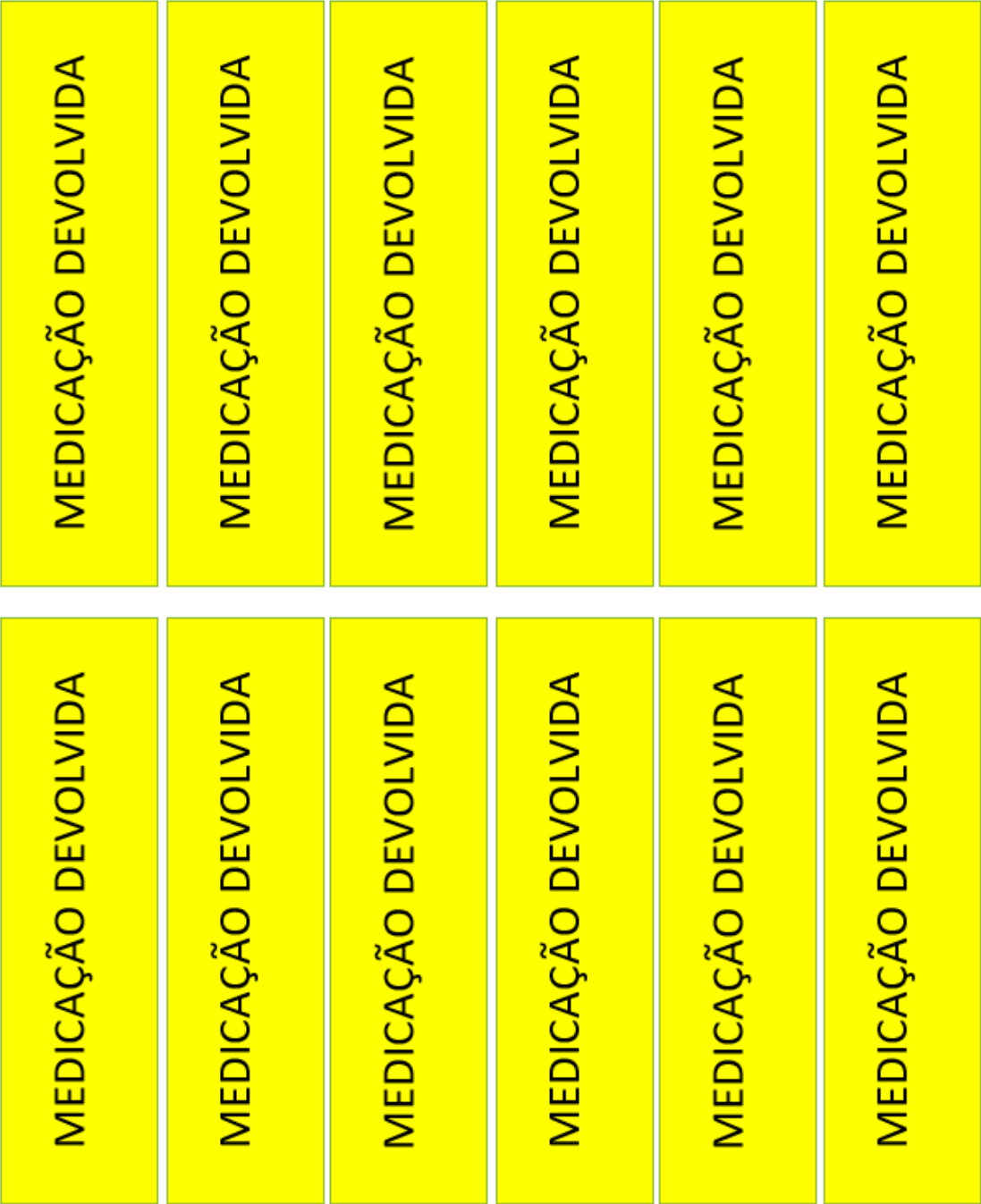


Figura 12: Etiquetas para a medicação não utilizada, excedente de manipulação devolvida aos SFH

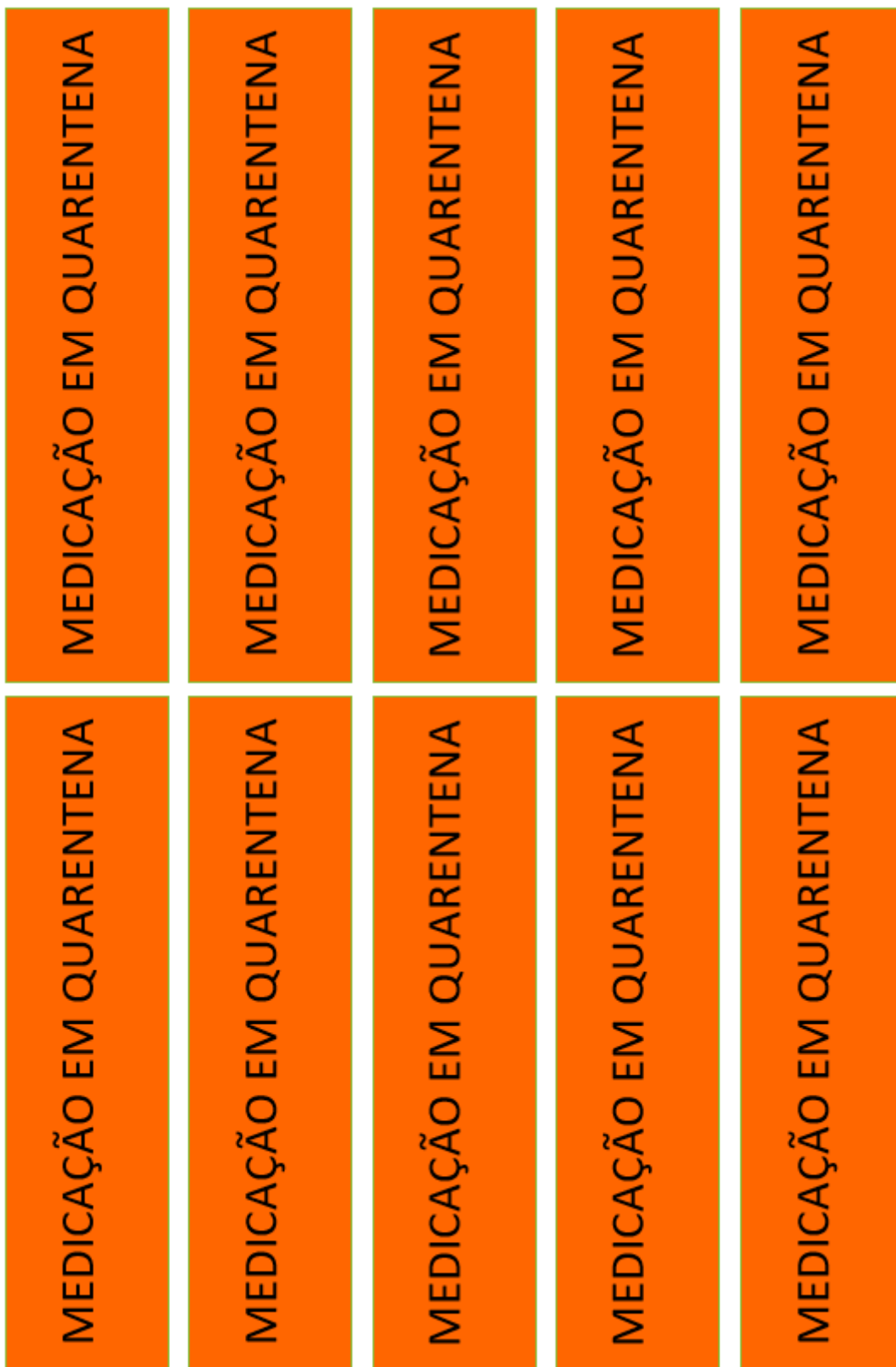


Figura 13: Etiquetas para a medicação em quarentena

Anexo VII - Exemplo de sinalética que pode ser usada em fita adesiva a colocar na medicação a devolver ao promotor ou para destruição



Figura 14: Exemplo de sinalética que pode ser usada em fita adesiva a colocar na medicação a devolver para destruição



Figura 15: Exemplo de sinalética que pode ser usada em fita adesiva a colocar na medicação a devolver ao promotor

Anexo VIII - Folheto informativo a fornecer ao participante no ato da dispensa

Nome do participante: _____

Nome do medicamento: _____

Data de dispensa: __/__/__

Como deve ser tomado o medicamento? Como se administra? Quantas vezes por dia?

Onde guardar a embalagem? Que cuidados se devem ter no armazenamento?

Que efeitos indesejáveis pode desencadear?

Advertências e Precauções:

Em caso de dúvida contactar os Serviços Farmacêuticos:

Figura 14: Folheto informativo a fornecer ao participante no ato da dispensa

Inquérito de satisfação dos participantes no ensaio clínico

O inquérito é anónimo e confidencial.

O tratamento dos dados será realizado pelo Setor dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Sexo: Masculino____ Feminino ____

Data de aplicação: __/__/____

Nome do estudo: _____

I. Informação sobre o Ensaio Clínico

1. Considera que recebeu a informação necessária para perceber os benefícios e riscos de participar no ensaio clínico?

Sim Não

2. Foi-lhe explicado o consentimento, antes de assinar?

Sim Não

3. Foi-lhe explicado de forma clara como deve tomar/administrar a medicação?

Sim Não

II. Acompanhamento durante o Ensaio Clínico

1. Exprese a sua opinião quanto ao atendimento pelos profissionais com quem estabeleceu contacto durante o ensaio clínico:

(assinalar com um X em cada um dos aspetos)

	Muito Mau	Mau	Razoável	Bom	Muito Bom
Simpatia					
Preocupação para com o participante					
Interesse em ajudar					
Esclarecer todas as dúvidas do participante					

Anexo X - Registo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHUCB

Tabela 5: Registo dos protocolos preparados nos SFH do CHUCB

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Hematologia	Neoplasia de comportamento incerto tecidos linfáticos ou hematopoiéticos	Azacitidina (5-2-2)	7 dias	Ondansetrom 8 mg IV	Azacitidina 75 mg/m ²
	Mieloma múltiplo sem menção de remissão	CYBORD (ciclos 3-4)	28 dias	Dexametasona 50 mg IV	Bortezomib 1,3 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg oral
		CYBORD (ciclos 1-2)	28 dias	Dexametasona 40 mg oral	Bortezomib 1,3 mg/m ² Ciclofosfamida 500 mg oral
	Linfoma não-Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg IV Paracetamol 1000 mg Oral Metilprednisolona 125 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Ranitidina 50 mg IV Prednisolona 60 mg/m ²	Rituximab 375 mg/m ² Ciclofosfamida 750 mg/m ² Doxorrubicina 50 mg/m ² Vincristina 1,4 mg/m ²
Quimioterapia	Neoplasia do reto	Recto - QRT	7 dias	Dexametasona 5 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Fluorouracilo 1575 mg/m ²

Neoplasia colo-retal	Folfox 6	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	Cetuximab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Clemastina 2 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Cetuximab 500 mg/m ² Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	Bevacizumab + Folfox	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Bevacizumab 235 mg IV Oxaliplatina 85 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Atropina 0,3 mg SC Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
Neoplasia da mama	Pertuzumab + Trastuzumab + Paclitaxel	21 dias	Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ranitidina 50 mg IV	Paclitaxel 8 mg/m ² Pertuzumab 420 mg IV Trastuzumab 396 mg IV
	Pertuzumab + Trastuzumab	21 dias	Lorazepam 1 mg SL Paracetamol 1000 mg oral	Pertuzumab 420 mg IV Trastuzumab 480 mg IV

	Neoplasia do ovário	Paclitaxel/Carboplatina (AUC6)	21 dias	Clemastina 2 mg IV Lorazepam 1 mg SL Dexametasona 8 mg IV Ranitidina 50 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Paclitaxel 175 mg/m ² Carboplatina 503 mg IV
	Neoplasia da próstata metastizada	Docetaxel - monoterapia	21 dias	Ondansetrom 8 mg IV Dexametasona 8 mg IV	Docetaxel 75 mg/m ²
	Carcinoma do colon metastizado	Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Bevacizumab 410 mg IV Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
Medicina Paliativa (Fundão)	Neoplasia	Cetuximab + FOLFIRI	14 dias	Ondansetrom 8 mg IV Lorazepam 1 mg SL Clemastina 2 mg IV Ranitidina 50 mg IV Dexametasona 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Cetuximab 500 mg/m ² Irinotecano 180 mg/m ² Levofolinato dissódico 200 mg/m ² Fluorouracilo 400 mg/m ² Fluorouracilo 2400 mg/m ²
Urologia	Neoplasia maligna da bexiga	Mitomicina - C	7 dias	_____	Mitomicina 40 mg
	Tumor vesical papilar de alto grau não musculo-invasivo	Mitomicina - C	7 dias	_____	Mitomicina 40 mg

Pneumologia	Carcinoma epidermoide do pulmão (CPCNP previamente tratado com QT)	Pembrolizumab	21 dias	_____	Pembrolizumab 200 mg IV
		Gemcitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1250 mg/m ² Carboplatina 543,52 mg IV
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Pemetrexedo 500 mg/m ² Carboplatina 627,92 mg IV
		Gemcitabina	28 dias	Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1000 mg/m ²
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão (CPCNP previamente tratado com QT)	Pembrolizumab	21 dias	_____	Pembrolizumab 200 mg IV
	Adenocarcinoma do pulmão estágio IV	Pembrolizumab	21 dias	_____	Pembrolizumab 200 mg IV

Reumatologia	Artrite Reumatóide	Metotrexato	7 dias	_____	Metotrexato 25 mg
Pediatria	Leucemia linfoblástica aguda	Metotrexato	7 dias	_____	Metotrexato 18 mg

Anexo XI - Bolsas de Nutrição Parentérica disponíveis no CHUCB

Tabela 6: Bolsas de Nutrição Parentérica disponíveis no CHUCB

Nome comercial	Designação	Volume	Veia de administração	Aporte calórico
Nutriflex Lipid peri	A.A 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Elect Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou central	955 kcal
Nutriflex Omega S	A.A 8 g/L N + Glucose 144 g/L + Lip 40 g/L + Elect Emul inj Fr 1250 mL	1250 mL	Central	1475 kcal
Somfkabiven Central	A.A 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Elect Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 kcal
Somfkabiven Central	A.A 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Elect Emul inj Sac triplo 1970 mL	1970 mL	Central	2200 kcal

Anexo XII - Calendarização semanal das reposições de *stock* de medicamentos e produtos de saúde do CHUCB

Tabela 7: Calendarização semanal das reposições de *stock* de medicamentos e produtos de saúde do CHUCB

Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
Bloco Operatório	Consulta Externa	Anatomia Patológica	Bloco Operatório	Consulta Externa Ginecologia / Obstetrícia
Cirurgia 2	Especialidades Cirúrgicas	Fisiatria	Cirurgia 2	Especialidades Cirúrgicas
Medicina 1 / Pneumologia	Especialidades Médicas	Hospital Dia	Consulta Externa	Obstetrícia / Ginecologia
Medicina 2	Exames Especiais	Imagiologia	Especialidades Médicas	Psiquiatria
Neonatologia	Gastroenterologia	Imunohemoterapia	Exames Especiais	UCAD
Ortopedia	Obstetrícia / Ginecologia	Medicina Reprodutiva	Gastroenterologia	UCI
Pediatria	Psiquiatria	Patologia Clínica	Medicina 1 / Pneumologia	Urgência Obstétrica
UCI	UCAD	Unidade de AVC	Medicina 2	Cirurgia 1
Urgência Geral	Unidade de Endoscopias	UCI	Ortopedia	
	Urgência Obstétrica	Urgência Pediátrica	Pediatria	
	Cirurgia 1	VMER	Psiquiatria	
	Cirurgia Ambulatório		Urgência Geral	

Anexo XIII - - Calendarização semanal da distribuição por reposição de *stocks* nivelados do CHUCB

Tabela 8: Calendarização semanal da distribuição por reposição de *stocks* nivelados do CHUCB

	Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
UCI	■		■		■
Urgência Obstétrica		□			□
Unidade de cirurgia de ambulatório		□			
Neonatologia	□				
Unidade de AVC			■		
VMER			□		

- - Serviço com dois carros
□ - Serviço com apenas um carro

Anexo XIV - Serviços que dispõem de distribuição individual diária em dose unitária no CHUCB

Tabela 9: Serviços que dispõem de distribuição individual diária em dose unitária no CHUCB

Cirurgia 1	Pediatria Médica	Medicina Interna (Fundão)
Cirurgia 2	UCAD	Medicina Paliativa (Fundão)
Psiquiatria e abuso de substâncias agudas	Gastrenterologia	Unidade de Infeciologia (Fundão)
UCI	Ortopedia	Psiquiatria e abuso de substâncias alcoólicas
Unidade de AVC	Ginecologia	
Medicina 1	Obstetrícia	
Medicina 2	Especialidades Médicas	
Pneumologia	Especialidades Cirúrgicas	

Anexo XV - Patologias legisladas para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar

Tabela 10: Patologias legisladas para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar

Insuficiência Renal Crónica	Doença de Machado Joseph
Medicina de Transplantação (Renal e Cardíaca)	Acromegalia
Seropositivos (VIH/SIDA)	Hemofilia
Esclerose Múltipla	Paramiloidose
Esclerose Lateral Amiotrófica	Planeamento familiar
Hepatite C	Hormona do crescimento
Fibrose Quística	Patologias do foro reumatológico e dermatológico (Portaria n.º 48/2016)
Síndrome <i>Lennox-Gastaut</i>	Síndrome de <i>Allagille e Fallot</i>

Anexo XVI - Patologias sem enquadramento legal para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar

Tabela 11: Patologias sem enquadramento legal para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório em Farmácia Hospitalar

Hipertensão Pulmonar
Hepatite B
Osteoporose grave
Transplantados hepáticos e do intestino
Transplantação (novos imunossuppressores e antivíricos)
VIH/SIDA (outros anti-infecciosos)
Outros (Xaropes, papéis, colírios fortificados, AUE, órfãos)

Anexo XVII - Lista de MEP existentes no CHUCB

Tabela 12: Lista de MEP existentes no CHUCB

Tabela I-A	Tabela I-B	Tabela II-C	Tabela IV
Alfentanilo	Cocaína	Buprenorfina	Fenobarbital
Fentanilo			
Metadona			
Morfina			
Petidina			
Remifentanilo			
Sufentanilo			

