

**Inibidores da 11 β -hidroxiesteróide
desidrogenase tipo 1 como tratamento
promissor da Diabetes Mellitus Tipo 2 -
revisão sistemática**

**Experiência profissionalizante na vertente de
Farmácia Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Cristiana Pereira Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Samuel Martins Silvestre

setembro de 2020

Agradecimentos

Começo por deixar um agradecimento a toda a equipa da Farmácia Matias Pereira, à Dra. Susana Matias Pereira e ao Alfredo Moita, por terem sido o melhor exemplo que podia ter, por toda a aprendizagem que me proporcionaram, pela disponibilidade, pela amizade e confiança depositada em mim. À equipa da Farmácia Costa, por me ter dado a oportunidade de realizar um manipulado.

À Dra. Olímpia Fonseca, orientadora de estágio em Farmácia Hospitalar, e à restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, por me terem recebido com toda a amabilidade e disponibilidade e pelos inúmeros conhecimentos transmitidos.

Ao Professor Doutor Samuel Silvestre, por me ter aceitado orientar neste percurso, sempre disposto a responder a todas as questões, e por ter contribuído para o desenvolvimento deste trabalho. À Mestre Cristina Monteiro, por ter igualmente colaborado na publicação do artigo.

Agradecer aos meus amigos que me acompanharam nestes últimos cinco anos, pelos momentos que partilhámos juntos e pelas memórias que levo comigo no coração.

Por último, aos meus pais e ao meu irmão, que são o motivo de ter chegado onde cheguei e que tornarem tudo isto possível.

Resumo

O presente relatório de estágio encontra-se subdividido em três capítulos. O primeiro capítulo diz respeito à revisão sistemática sobre os inibidores da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1) no tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2. A diabetes é uma patologia cada vez mais frequente na sociedade, tornando-se numa das principais causas de morte em todo o mundo. Por este motivo, novos alvos terapêuticos têm vindo a ser estudados. A 11 β -HSD1 é uma enzima que se expressa primariamente no fígado e tecido adiposo e é responsável pela redução da cortisona à sua forma ativa cortisol que, conseqüentemente, pode levar a alterações metabólicas, como a resistência à insulina e hiperglicemia. Desta forma, a inibição da 11 β -HSD1 pode constituir uma nova abordagem terapêutica para a Diabetes Mellitus Tipo 2. Com este trabalho pretende-se rever sistematicamente a evidência científica disponível acerca deste tópico. Para tal, foi realizada uma pesquisa em três bases de dados e através dos quais foram incluídos 15 artigos neste estudo. Apesar dos altos níveis inibitórios que esta classe apresenta no fígado e tecido adiposo, os estudos até agora publicados não têm demonstrado resultados comercialmente atrativos em populações diabéticas. Além disso, os efeitos dos inibidores da 11 β -HSD1 a longo prazo carecem de ensaios clínicos. Porém, esta enzima continua a ser um alvo promissor para o desenvolvimento de fármacos neste âmbito, especialmente devido à sua eficácia no controlo dos vários fatores que constituem a síndrome metabólica e ao seu potencial para múltiplas indicações em doentes com diabetes, incluindo a cicatrização de feridas e a perda de peso.

O segundo capítulo relata a experiência adquirida durante o estágio curricular em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB). Aqui são descritas as diferentes áreas que tive a oportunidade de acompanhar, bem como as diversas funções e atividades que o farmacêutico aí desempenha.

O terceiro capítulo é referente ao estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Matias Pereira. Aqui, é apresentado globalmente todo o funcionamento da farmácia comunitária e a legislação que regula o setor, assim como as tarefas realizadas durante o estágio.

Palavras-chave

Diabetes Mellitus Tipo 2; Inibidores da 11 β -HSD1; Cortisol; Controlo glicémico;
Revisão sistemática; Farmácia hospitalar; Farmácia comunitária

Abstract

The present dissertation is divided in three chapters. The first one refers to the systematic review about the 11β -HSD1 inhibitors in type 2 diabetes mellitus treatment. Diabetes is a pathology more and more frequent in society, becoming one of the main causes of death worldwide. For this reason, new therapeutic targets have been studied. 11β -HSD1 is an enzyme that is expressed primarily in liver and adipose tissue and is responsible for reducing cortisone to its active form cortisol which, consequently, can lead to metabolic changes such as insulin resistance and hyperglycaemia. In this way, the inhibition of 11β -HSD1 may offer a new therapeutic approach for type 2 diabetes mellitus. This work intends to systematically review the available scientific evidence on this topic. To this end, a search was conducted in three databases and through which 15 articles were included in this study. Despite the high inhibitory levels that these drugs have in liver and adipose tissue, the studies published so far have not shown commercially attractive results in diabetic populations. In addition, the long-term effects of 11β -HSD1 inhibitors require long-term clinical trials. However, this enzyme remains a promising target for drug development, especially due to its effectiveness in controlling the various factors that constitute the metabolic syndrome and its potential for multiple indications in patients with diabetes, including wound healing and weight loss.

The second chapter reports on the experience acquired during the curricular internship in hospital pharmacy at CHUCB. Here are described the different areas that I had the opportunity to follow, as well as the various functions and activities that the pharmacist performs there.

The third chapter refers to the internship in community pharmacy, held at Farmácia Matias Pereira. Here, the entire operation of the pharmacy and the legislation that regulates the sector are presented globally, as well as the tasks performed during the internship.

Keywords

Type 2 Diabetes Mellitus; 11 β -HSD1 inhibitors; Cortisol; Glycemic control; Systematic review; Hospitalar pharmacy; Community pharmacy

Índice

Capítulo 1: Inibidores da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 como tratamento promissor da Diabetes Mellitus Tipo 2 - revisão sistemática

1.	Introdução.....	1
1.1.	A diabetes e a sua prevalência em Portugal.....	1
1.2.	Terapia antidiabética.....	3
1.3.	11 β -HSD1: um amplificador da ação glucocorticoide.....	5
1.4.	Inibidores seletivos da 11 β -HSD1.....	7
1.5.	A cicatrização de feridas em doentes diabéticos e a sua relação com GC e com a atividade da 11 β -HSD1.....	7
1.6.	Inibidores da 11 β -HSD1: outras aplicações terapêuticas.....	9
2.	Objetivos.....	10
3.	Metodologia.....	10
4.	Resultados.....	11
4.1.	Ensaio clínico.....	12
4.2.	Estudos pré-clínicos in vivo.....	15
5.	Discussão.....	19
6.	Conclusão.....	21
7.	Referências bibliográficas.....	22

Capítulo 2: Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1.	Introdução.....	27
2.	Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos.....	27
2.1.	Seleção de medicamentos.....	28
2.2.	Sistemas e critérios de aquisição.....	29
2.3.	Receção e conferência dos produtos adquiridos.....	31
2.4.	Armazenamento.....	31
2.4.1.	Controlo de <i>stocks</i> e prazos de validade.....	33
2.5.	Distribuição.....	34
2.5.1.	Sistema tradicional ou clássico.....	34
2.5.2.	Sistema de reposição de níveis de <i>stock</i> por carregamento e troca de	

carros.....	35
2.5.3. Distribuição semiautomática através de sistema Pyxis™.....	36
2.5.4. Distribuição a doentes em regime de ambulatório.....	37
2.5.4.1. Medicamentos sujeitos a controlo especial.....	39
2.6. Análise SWOT.....	41
3. Farmacotecnia.....	43
3.1. Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis.....	43
3.2. Reconstituição de fármacos citotóxicos.....	46
3.3. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.....	49
3.4. Reembalagem.....	51
3.5. Análise SWOT.....	52
4. Farmacovigilância.....	53
5. Intervenção farmacêutica e cedência de informação.....	53
6. Conclusão.....	54
7. Referências bibliográficas.....	54

Capítulo 3: Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução.....	57
2. Farmácia Matias Pereira.....	57
2.1. Localização e caracterização exterior.....	57
2.2. Horário de funcionamento.....	58
2.3. Instalações.....	58
2.4. Recursos Humanos.....	60
3. Sistema informático.....	61
5. Medicamentos e outros produtos de saúde.....	62
5.1. Definição/caraterização de diferentes produtos de saúde disponíveis na farmácia.....	62
5.2. Sistemas de classificação.....	63
6. Aprovisionamento e armazenamento.....	64
6.1. Realização de encomendas e seleção de fornecedores.....	64
6.2. Receção e conferência de encomendas.....	65
6.3. Marcação de preços.....	66
6.4. Armazenamento.....	67

6.5.	Controlo de prazos de validade.....	67
6.6.	Controlo da temperatura e humidade.....	67
6.7.	Devoluções.....	68
7.	Interação farmacêutico-utente-medicamento.....	68
7.1.	Princípios éticos e interação com o utente.....	68
7.2.	Farmacovigilância.....	69
7.3.	VALORMED.....	70
7.4.	Cartão Farmácias Portuguesas e Revista Saúde.....	70
8.	Dispensa de medicamentos.....	70
8.1.	Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM).....	71
8.2.	Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes.....	74
8.3.	Regimes de participação.....	75
8.4.	Protocolo da Diabetes.....	75
8.5.	Preparação e dispensa de medicação para instituições.....	76
8.6.	Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias.....	76
9.	Automedicação.....	76
10.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	77
10.1.	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene.....	77
10.2.	Produtos dietéticos para alimentação especial.....	78
10.3.	Produtos dietéticos infantis.....	78
10.4.	Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	79
10.5.	Medicamentos de uso veterinário.....	79
10.6.	Dispositivos médicos.....	80
11.	Outros cuidados de saúde prestados na farmácia.....	80
11.1.	Antropometria.....	81
11.2.	Pressão arterial.....	81
11.3.	Glicémia.....	82
11.4.	Colesterol total e triglicéridos.....	82
11.5.	Administração de medicamentos injetáveis.....	82
12.	Medicamentos manipulados e preparações extemporâneas.....	83
13.	Receituário e faturação.....	84
14.	Conclusão.....	85
15.	Referências bibliográficas.....	85

Anexos

Anexo 1 – Estratégia de pesquisa.....	88
Anexo 2 - Registo dos protocolos preparados nos SF do CHUCB, durante o período de estágio realizado no setor da Farmacotecnia.....	89
Anexo 3 - Bolsas de NP disponíveis para prescrição no CHUCB.....	95

Lista de Figuras

Figura 1 – Principais complicações da DMT2 (Sociedade Portuguesa de Diabetologia).....	2
Figura 2 – Síntese e metabolismo do cortisol (adaptado de Hollis e Huber, 2011).....	6
Figura 3 – Pé diabético - Locais mais propícios a lesões (APDP – Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal).....	8
Figura 4 – Influência dos GC na regeneração da pele (adaptado de Slominski e Zmijewski, 2017).....	9
Figura 5 – Fluxograma relativo ao processo de seleção de artigos.....	11

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Critérios de Inclusão e exclusão.....	10
Tabela 2 – Resultados de ensaios clínicos (estudos de fase I-II) com inibidores seletivos da 11 β -HSD1.....	12
Tabela 3 – Resultados de estudos pré-clínicos <i>in vivo</i> com inibidores seletivos da 11 β -HSD1.....	15

Lista de Acrónimos

11 β -HSD1	11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1
11 β -HSD2	11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2
1id	Uma vez ao dia
2id	Duas vezes por dia
ACTH	Adrenocorticotropina
allo-THF	Allo-tetrahydrocortisol
AMPK	Proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato
CRH	Corticotropina
DGS	Direção-Geral de Saúde
DMT1	Diabetes Mellitus Tipo 1
DMT2	Diabetes Mellitus Tipo 2
DPP-IV	Dipeptidil-peptidase IV
EA	Efeitos adversos
G6Pase	Glucose-6-fosfatase
GC	Glucocorticoides
GK	Glucoquinase
GLP-1	Peptídeo-1 do tipo Glucagon
HbA1c	Hemoglobina Glicada A1c
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HPA	Hipotálamo-pituitária-adrenal
HPAs	Hipotálamo-pituitária-adrenal cutâneo
K _{ATP}	Canais de potássio – adenosina trifosfato dependentes
NAD ⁺	Dinucleótido de nicotinamida e adenina
NADPH	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
OMS	Organização Mundial de Saúde
PEP	Fosfoenol piruvato
PEPCK	Fosfoenol piruvato carboxicinase
PPAR- α/γ	Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo alfa e gama
PPAR- γ	Recetor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo gama
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
SGLT-2	Co-transportador de sódio e glucose-2
SIRT1	Sirtuína 1
THE	Tetrahydrocortisona
THF	Tetrahydrocortisol

Capítulo 1: Inibidores da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 como tratamento promissor da Diabetes Mellitus Tipo 2 - revisão sistemática

1. Introdução

1.1. A diabetes e a sua prevalência em Portugal

A Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) é uma doença crónica caracterizada pelo aumento dos níveis de glicose no sangue (hiperglicemia). Trata-se de uma patologia cada vez mais frequente na nossa sociedade e a sua prevalência aumenta com a idade, afetando ambos os sexos e todas as idades (1).

A secreção de insulina pelas células- β do pâncreas reduz a produção de glucose no fígado e aumenta a captação de glucose pelo músculo-esquelético e tecido adiposo (2). Quando a produção de insulina é insuficiente (disfunção das células- β) ou quando a ação da insulina é insuficiente (resistência à insulina), os níveis de glucose no sangue alteram-se.

Na DMT2, a disfunção das células- β contribui para a redução da secreção de insulina no pâncreas, que é insuficiente para manter os níveis normais de glucose. Por outro lado, a resistência à insulina provoca um aumento da produção de glucose no fígado e uma diminuição da sua captação pelo músculo e tecido adiposo. Ambos os casos levam ao desenvolvimento de hiperglicemia (2).

Já a Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) é caracterizada pela destruição das células produtoras de insulina do pâncreas pelo sistema de defesa do organismo, geralmente devido a uma reação autoimune. Desta forma, o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina. A DMT1 pode afetar pessoas de qualquer idade, mas ocorre geralmente em crianças ou adultos jovens (1).

Globalmente, o número de indivíduos com DMT2 quadruplicou nas últimas três décadas. Muitos destes indivíduos têm pelo menos uma complicação e as doenças cardiovasculares são a principal causa de morbilidade e mortalidade desta população (2).

Embora a predisposição genética determine, em parte, a suscetibilidade individual à DMT2, muitos outros fatores contribuem para o seu aparecimento. Modificações no estilo de vida, incluindo a perda de peso, a prática de exercício físico, a adoção de uma alimentação saudável, a

cessação tabágica e a redução da ingestão de álcool, continua a ser uma das estratégias de primeira-linha para o controlo da diabetes (2).

Os efeitos a longo prazo da diabetes não controlada incluem o desenvolvimento de complicações microvasculares (lesões dos vasos sanguíneos pequenos) e macrovasculares (lesões dos vasos sanguíneos grandes). Cerca de 40% das pessoas com diabetes vêm a ter complicações tardias da sua doença, que evoluem de forma silenciosa e muitas vezes já estão instaladas quando são detetadas (3). É nos rins, olhos, nervos periféricos e sistema vascular que se manifestam os principais problemas da diabetes (Figura 1).

Das complicações microvasculares é de destacar a retinopatia (que representa a principal causa da cegueira em adultos), neuropatia (que em combinação com a disfunção macrovascular conduz ao aparecimento de úlceras do pé diabético e, em situações extremas, amputação) e nefropatia (que, em casos mais avançados pode provocar insuficiência renal) (4).

As complicações macrovasculares mais comuns são a aterosclerose (que pode levar ao desenvolvimento de doença arterial coronária ou angina de peito e, em condições mais graves, enfarte agudo do miocárdio) e arteriosclerose (que aumenta a pressão arterial) (4).

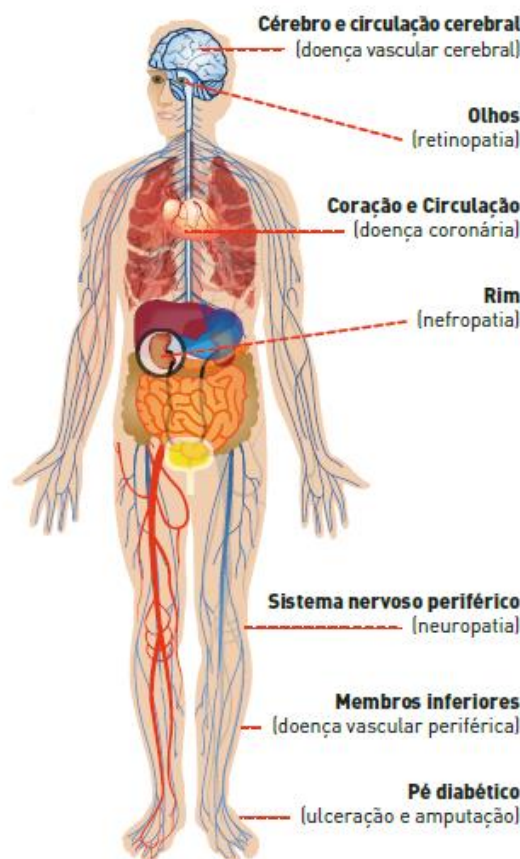


Figura 1 Principais complicações da DMT2 (Sociedade Portuguesa de Diabetologia) (1)

Também a disfunção sexual é uma outra consequência da diabetes não controlada que, habitualmente, surge após mais de 10 anos do diagnóstico e tem uma incidência de 30% a 50%. O

risco aumenta exponencialmente quando existem outros fatores de risco como a hipertensão e o tabagismo (3).

Apesar de todas estas complicações, é possível reduzir os seus danos através de um controlo rigoroso da glicemia, da tensão arterial e dos níveis de lípidos no sangue, bem como de uma vigilância periódica dos órgãos mais sensíveis, como é o caso dos olhos, rins e coração (3).

O diagnóstico da DMT2 ocorre geralmente após os 40 anos de idade. No entanto, são cada vez mais as crianças que desenvolvem esta patologia. Segundo a Norma da Direção-Geral de Saúde (DGS) N.º 2/2001, de 14/01/2011, os critérios de diagnóstico são os seguintes (1):

- a) Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- b) Sintomas clássicos de descompensação (sede anormal e secura de boca; micção frequente; cansaço/falta de energia; fome constante; perda de peso súbita; feridas de cura lenta; infeções recorrentes; visão turva) + Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na Prova de Tolerância à Glucose Oral (PTGO) com 75 g de glicose; ou
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5$ %.

Em Portugal, estima-se que a prevalência da diabetes, entre os 20 e os 79 anos, seja de 13,3%, o que equivale a mais de 1 milhão de portugueses, sendo que cerca de 44% da população não estará ainda diagnosticada (5).

A prevalência estimada de DMT2 na população adulta é de 9,9%, ou seja, 2,9% acima da média europeia, sendo mais elevada nos homens (12,1%) do que nas mulheres (7,7%). É nas faixas etárias mais envelhecidas, entre os 65 e 74 anos, que se regista a prevalência mais elevada (23,8%) (5).

Em geral, a mortalidade por diabetes tem vindo a diminuir, no entanto, ainda tem um contributo significativo nas causas de morte, uma vez que é responsável por mais de 4% das mortes das mulheres e mais de 3% das mortes nos homens (5).

1.2. Terapia antidiabética

As intervenções no estilo de vida e as alterações na dieta continuam a ser o primeiro passo para o tratamento da diabetes (6).

Enquanto que a resistência à insulina é uma característica geral da DMT2, a hiperglicemia resulta de uma depleção significativa das células- β , sugerindo que para o controlo ideal da glicémia são necessários agentes redutores da glucose que, por um lado, aumentam a função das células- β e, por outro, aumentam a capacidade de resposta dos tecidos à insulina (6).

Atualmente, em Portugal, existem vários tratamentos farmacológicos que podem ser aplicados à diabetes, como é o caso dos antidiabéticos orais.

As biguanidas, nomeadamente a metformina, são os fármacos de primeira escolha para tratar a DMT2, sendo por isso, os antidiabéticos mais prescritos (7). O mecanismo de ação da metformina não é totalmente conhecido, mas o seu principal efeito é a redução da gluconeogénese hepática (produção de glucose no fígado), diminuindo a resistência à insulina. Este antidiabético, além de prevenir a hiperglicemia, não causa hipoglicemia e é usado sobretudo em indivíduos obesos ou com excesso de peso. No entanto, a metformina deve ser evitada se houver evidência clínica de disfunção hepática, e também em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva instável ou aguda, devido à possibilidade de ocorrer acidose láctica, que apesar de ser um fenómeno raro, é potencialmente fatal (6).

As sulfonilureias (glipizida, glimepirida e gliclazida) são secretagogos de insulina que se ligam ao recetor membranal presente nas células- β pancreáticas. Esta interação provoca o bloqueio dos canais de potássio-adenosina trifosfato dependentes (K_{ATP}), levando a uma despolarização da membrana. Como consequência, há entrada de cálcio e secreção de insulina. Uma das desvantagens das sulfonilureias é o ganho de peso, e também o risco aumentado de hipoglicemia (6).

As tiazolidinonas, ou glitazonas (pioglitazona), atuam sobretudo pela ativação do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo gama ($PPAR-\gamma$), que é fundamental para a diferenciação dos adipócitos. Este recetor encontra-se no tecido adiposo, e também no músculo e no fígado, e a sua ativação aumenta a ação da insulina endógena sobre os órgãos-alvo, reduzindo a libertação de glucose no fígado e aumentando a captação deste no músculo. Os principais efeitos adversos das glitazonas são o ganho de peso e a retenção de líquidos, mas geralmente não causam hipoglicemia (6).

A acarbose é um inibidor das α -glucosidases intestinais e é utilizada em doentes com DMT2 inadequadamente controlados pela dieta. Este fármaco retarda a absorção de hidratos de carbono, reduzindo a glicémia pós-prandial. Tal como a metformina, também a acarbose é particularmente útil em doentes obesos. Alguns dos efeitos indesejáveis deste antidiabético são a flatulência e a diarreia (8).

O peptídeo-1 do tipo glucagon (GLP-1) é uma incretina, produzida no intestino delgado em resposta à ingestão de alimentos, com vários efeitos metabólicos desejáveis. É capaz de inibir a secreção de glucagon e de retardar o esvaziamento gástrico, reduzindo a ingestão de comida e, conseqüentemente, o peso. Uma vez que a sua libertação é dependente dos níveis de glucose, é pouco provável estar associada a casos de hipoglicemia. A sua descoberta levou ao desenvolvimento de fármacos capazes de mimetizar a ação desta molécula, como é o caso do exenatide, que é um agonista dos recetores GLP-1 (6).

Um dos problemas da GLP-1 é o seu tempo de semivida, uma vez que é rapidamente degradada pela enzima dipeptidil-peptidase IV (DPP-IV). Desta forma, as gliptinas ou inibidores da DPP-IV (vildagliptina) têm como principal mecanismo de ação aumentar a atividade da GLP-1 endógena,

reduzindo os níveis de glicose no sangue. A vildagliptina é um agente terapêutico relativamente novo, está associada a um baixo risco de hipoglicemia e não causa nem aumento nem perda de peso (6,8).

Os inibidores do co-transportador de sódio e glicose-2 (SGLT-2) ou gliflozinas (dapagliflozina, canagliflozina e empagliflozina) facultam a diminuição da glicemia através do bloqueio da reabsorção de glicose no túbulo renal proximal. Secundariamente, verifica-se que a excreção urinária de glicose causada pela inibição deste transportador, que se encontra sobretudo no rim, desencadeia perda calórica, associada a perda de gordura corporal e redução do peso. A ação destes fármacos também é independente da função das células- β e da via metabólica da insulina, o que significa que o risco de hipoglicemia é bastante reduzido. Além de baixarem os níveis de glicemia, demonstrou-se que estes antidiabéticos orais diminuem a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares em doentes com DMT2 (9). Contudo, a glicosúria observada com estes inibidores leva a um aumento da diurese e pode provocar o aparecimento de infeções urogenitais.

Quando os agentes hipoglicemiantes não são suficientes para regularizar os níveis de glicose e de HbA1c, pode-se utilizar insulina (humana, lispro, isofânica ou glargina) em monoterapia ou em combinação com antidiabéticos orais (7). As principais barreiras a esta terapia são a hipoglicemia, o ganho de peso e o medo de injeções (6).

Além dos inibidores da 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 1 (11 β -HSD1), também outras classes farmacológicas têm vindo a ser estudadas para, futuramente, poderem ser usadas no tratamento da DMT2. Estas classes incluem, por exemplo, os ativadores da glucoquinase (GK), que aumentam a secreção de insulina e o metabolismo da glicose, os agonistas dual do recetor ativado por proliferadores de peroxissoma tipo alfa e gama (PPAR- α/γ), que melhoram a dislipidemia e reduzem a resistência à insulina, e os antagonistas do recetor de glucagon, uma hormona contrainsular (10). A imeglimina é um antidiabético oral com capacidade para aumentar a secreção de insulina, diminuir a produção de glicose no fígado e favorecer a sua captação no músculo. Estudos demonstraram efeitos favoráveis com o uso da imeglimina, tanto em monoterapia como em terapia combinada (6).

Também os ativadores da proteína quinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK) têm sido alvo de estudos pela possibilidade de reduzirem a gluconeogénese e a lipogénese hepática, e de aumentarem a captação de glicose no músculo (11). Os ativadores da sirtuína 1 (SIRT1) demonstraram reduzir a destruição de células- β , bem como o risco de diabetes e de aterosclerose.

1.3. 11 β -HSD1: um amplificador da ação glucocorticoide

Os glucocorticoides (GC) são hormonas importantes para a regulação da homeostase. São também denominados de hormonas contrainsulares, uma vez que se opõem à ação da insulina (12).

Nos seres humanos, os principais GC são o cortisol (forma ativa) e a cortisona (forma inativa) (13). Uma das principais funções do cortisol é promover a gluconeogénese (formação de glucose) no fígado (14), ao induzir a expressão do gene fosfoenol piruvato carboxicinas (PEPCK), que é responsável por fosforilar o oxaloacetato e formar fosfoenol piruvato (PEP), uma reação irreversível (15), e do gene glucose-6-fosfatase (G6Pase) (16), que hidrolisa glucose-6-fosfato, resultando na formação de glucose livre, o passo final da gluconeogénese. Este processo pode, então, contribuir para a hiperglicemia.

A ativação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), em situações de stress, começa no hipotálamo com a secreção da hormona libertadora de corticotropina (CRH). Este processo estimula a libertação da hormona adrenocorticotropina (ACTH) pela glândula pituitária anterior, que por sua vez circula pela corrente sanguínea até o córtex adrenal, sinalizando as glândulas suprarrenais para produzirem cortisol (17).

Embora a circulação de cortisol seja controlada centralmente pelo eixo HPA, a ação dos GC nos tecidos é regulada sobretudo por duas isoformas da 11 β -HSD, a tipo 1 e a tipo 2, que catalisam a interconversão destas hormonas (18,19).

A 11 β -HSD1 é uma enzima fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADPH)-dependente que se expressa primariamente no fígado e no tecido adiposo e é responsável pela redução da cortisona à sua forma ativa, cortisol, amplificando a ativação dos recetores GC (20–23). Por outro lado, a 11 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (11 β -HSD2), uma enzima dinucleótido de nicotinamida e adenina (NAD⁺)-dependente que se encontra principalmente no rim, oxida o cortisol ao metabolito inativo cortisona, opondo-se à ação da 11 β -HSD1 (Figura 2).

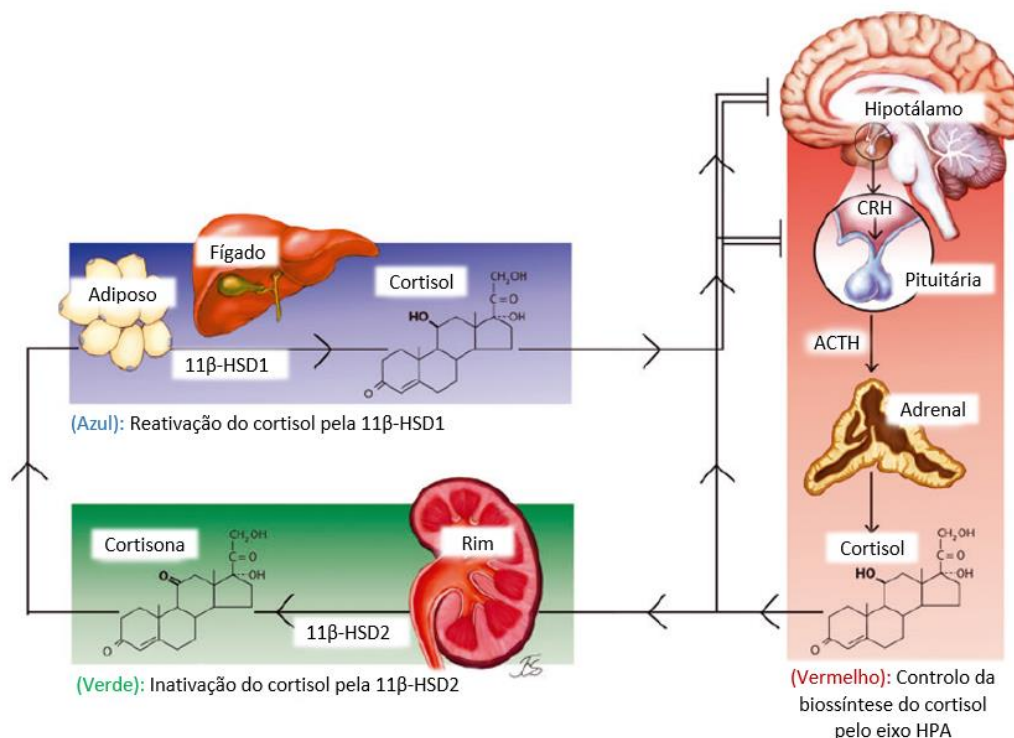


Figura 2 Síntese e metabolismo do cortisol (adaptado de Hollis e Huber, 2011) (23)

No fígado, estas hormonas são convertidas aos seus metabolitos, que são excretados rapidamente pela urina (24). O cortisol é reduzido a allo-tetrahydrocortisol (allo-THF) e a tetrahydrocortisol (THF) pela 5α - e 5β -redutase, respetivamente, e a cortisona é reduzida a tetrahydrocortisona (THE) pela 5β -redutase (25). Estes metabolitos geralmente representam mais de 50% do total de GC na urina.

A razão entre os metabolitos do cortisol (allo-THF + THF) e o metabolito da cortisona (THE) aproxima-se da razão entre os níveis hepáticos do produto cortisol e do substrato cortisona e, por este motivo, esta relação é muitas vezes usada como uma medida indireta para a atividade total da 11β -HSD1 (21).

Como o metabolismo dos GC é regulado pela 11β -HSD1, o aumento da sua atividade nos tecidos pode contribuir para o aumento dos níveis intracelulares de cortisol e, conseqüentemente, levar a alterações metabólicas como resistência à insulina e hiperglicemia, dislipidemia e redistribuição no tecido adiposo (26).

1.4. Inibidores seletivos da 11β -HSD1

Estudos indicam que a produção de cortisol intracelular mediada pela 11β -HSD1 possa ter um papel patogénico na DMT2 e nas suas comorbilidades. Por esta razão, esta enzima tornou-se num novo alvo terapêutico para o desenvolvimento de fármacos antidiabéticos (27).

Visto que os inibidores da 11β -HSD1 limitam a atividade dos GC, esta classe farmacológica oferece uma terapia potencial para atenuar a hiperglicemia. Embora esta enzima não esteja envolvida na síntese de cortisol pela glândula suprarrenal, a inibição prolongada da sua produção requer uma ativação do eixo HPA para garantir a homeostase.

A redução da concentração intracelular de GC no fígado e no tecido adiposo, sem alterar a concentração plasmática destas hormonas, será provavelmente o tratamento mais eficaz para a DMT2 (19).

Contudo, é importante que estes inibidores não afetem significativamente a atividade da 11β -HSD2, de modo a evitar ações indesejáveis como é o caso da retenção de sódio, hipocaliémia (baixos níveis de potássio no sangue) e hipertensão (22). Este motivo levou a indústria a desenvolver inibidores seletivos da 11β -HSD1.

1.5. A cicatrização de feridas em doentes diabéticos e a sua relação com GC e com a atividade da 11β -HSD1

O pé diabético é uma das complicações da DMT2. A dificuldade em cicatrizar feridas na pele representa um dos maiores problemas para estes doentes. A diabetes pode afetar as terminações nervosas dos pés levando a uma perda lenta de sensações como a pressão, a dor e a temperatura. Por esta razão, pode aparecer uma ferida sem que o doente se aperceba (3).

Além disso, esta população está mais propensa a desenvolver infecções e úlceras crônicas do pé diabético, que podem resultar na morte dos tecidos (necrose), e que precedem 84% das amputações (28).

Os problemas no pé resultam, então, de dois fatores: da aterosclerose (acumulação de placas de gordura e outras substâncias nas artérias) e da neuropatia (degeneração dos nervos). Como consequência da aterosclerose, o que acontece é uma deficiência no aporte de oxigênio aos pés, isto porque as artérias não permitem que o sangue chegue em quantidades suficientes. Por não existir oxigênio suficiente, o processo de cicatrização ocorre com mais dificuldade (3).

Cerca de 25% das pessoas com diabetes desenvolvem uma úlcera no pé diabético durante a vida e a etiologia da doença parece estar intimamente relacionada com a condição neuropática, isquêmica e/ou neuro-isquêmica (Figura 3) (4). Desta forma, a úlcera do pé diabético é o efeito combinado da disfunção micro e macrovascular, o que leva à diminuição da perfusão e ao desenvolvimento de isquemia nos membros.

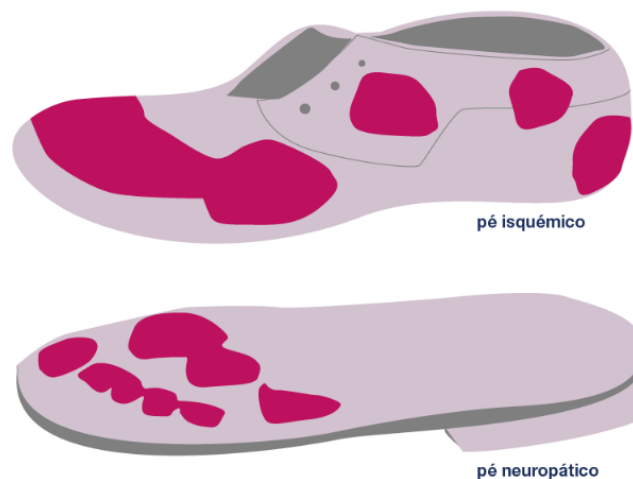


Figura 3 Pé diabético - Locais mais propícios a lesões (APDP – Associação Protetora dos Diabéticos de Portugal) (3)

A cicatrização é um processo biológico complexo que tem de ocorrer numa sequência ordenada e no tempo adequado, sendo constituída por quatro fases: hemostase, inflamação, proliferação e remodelação. Vários fatores podem interferir com a normal cicatrização da pele. É o que acontece nas feridas diabéticas em que a inflamação é prolongada, levando a uma cicatrização deficiente (28).

Os GC são largamente usados no tratamento de doenças inflamatórias, mas a exposição continuada a estas hormonas inibe a função barreira da pele, impede a cicatrização de feridas e provoca imunossupressão, induzindo o aparecimento de infeções (29).

Embora o cortisol seja secretado predominantemente pelo córtex adrenal, representando o passo final do eixo HPA, também a pele tem a capacidade para produzir GC, que podem ser controlados por sinais hormonais locais, incluindo o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal cutâneo (HPAs), e os

seus níveis podem ser regulados por ativação ou inativação pelas enzimas locais (Figura 4). Isto demonstra que a expressão e a atividade do eixo HPAs estão intimamente ligadas aos mecanismos que regulam a função da barreira epidérmica (29).

O cortisol, seja produzido endogenamente, aplicado topicamente ou derivado da circulação, afeta a cicatrização normal da pele ao inibir a proliferação e a migração de queratinócitos. Uma elevada produção de GC endógenos, nomeadamente cortisol, como resultado da estimulação do eixo HPAs e/ou da atividade da 11 β -HSD1, também pode fazer com que a re-epitelização (regeneração do epitélio ao redor da ferida) ocorra mais lentamente (29).

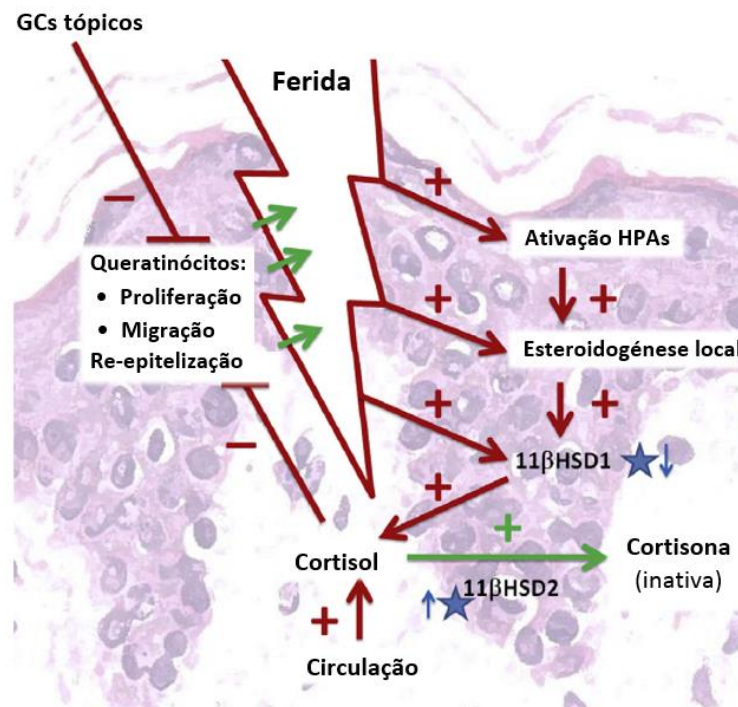


Figura 4 Influência dos GC na regeneração da pele (adaptado de Slominski e Zmijewski, 2017) (29)

Danos na barreira epidérmica bem como infecções podem ativar o eixo HPAs e também a esteroidogênese local (síntese de hormonas esteroides a partir do colesterol) que, por sua vez, estimula a 11 β -HSD1 (30).

Estudos pré-clínicos demonstram que a inibição desta enzima melhora a função da pele e acelera a cicatrização de feridas. Contudo, este facto ainda não foi testado em seres humanos (31).

1.6. Inibidores da 11 β -HSD1: outras aplicações terapêuticas

A síndrome metabólica é definida por 3 dos seguintes 5 fatores: obesidade abdominal, anomalia da glicemia em jejum, pressão arterial elevada, triglicéridos elevados e lipoproteínas de alta densidade (HDL) baixo, constituindo um risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (32). Está associada a alterações na secreção ou metabolismo de GC, que desempenham funções importantes no tecido adiposo, fígado, rim e vasculatura.

Estas hormonas, como é o caso do cortisol, são importantes mediadores na regulação da função cardiovascular e metabólica. Por esta razão, a enzima 11 β -HSD1 pode ser um intermediário das várias condições que caracterizam a síndrome metabólica.

Espera-se, então, que a inibição prolongada da 11 β -HSD1 seja eficaz no tratamento da diabetes, com efeitos positivos na obesidade, hipertensão e dislipidemia (33).

2. Objetivos

O presente trabalho tem como principal objetivo atualizar a informação existente relativamente ao desenvolvimento de inibidores da 11 β -HSD1 para futuro uso no tratamento da diabetes.

A prevalência da DMT2 tem vindo a aumentar e, por esta razão, a identificação de novos alvos terapêuticos é urgentemente necessária. Neste sentido, a inibição da 11 β -HSD1 pode oferecer uma nova abordagem para o controlo da glicémia.

3. Metodologia

Foi efetuada uma revisão da literatura através da pesquisa de artigos nas bases de dados PubMed, Cochrane e Scopus, com combinações das seguintes palavras-chave: “11 β -HSD1 inhibitors”, “11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors”, “type 2 diabetes mellitus”, “hyperglycemia” e “metabolic syndrome”. A estratégia de pesquisa usada em cada base de dados encontra-se descrita no Anexo 1.

Na Tabela 1 estão apresentados os critérios de inclusão e exclusão. Apenas foram incluídos os ensaios clínicos e pré-clínicos que avaliassem a eficácia de inibidores da 11 β -HSD1 que, futuramente, possam vir a ser usados no tratamento da DMT2. Todas as publicações que eram abrangidas por um ou mais critérios de exclusão foram excluídas.

A seleção de artigos teve por base o PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) constituído por um *checklist* com 27 itens e um fluxograma de 4 etapas (34).

Tabela 1 Critérios de Inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

1. Ensaio clínicos, estudos clínicos
2. Estudos pré-clínicos *in vivo*
3. Artigos ou Resumos de trabalhos apresentados em reuniões científicas publicados em Inglês
4. Estudos que avaliem a eficácia de inibidores da 11 β -HSD1 em humanos ou em animais
5. Estudos publicados desde 2013 (inclusive)

Critérios de exclusão:

1. Publicações cuja informação não se relaciona com inibidores da 11 β -HSD1 ou que não avaliem o seu efeito na DMT2
 2. Artigos de revisão
 3. Estudos de design, síntese molecular e *screening* básico
 4. Estudos *in vitro*, estudos *in silico*
 5. Artigos publicados antes de 2013
 6. Artigos publicados numa língua que não o Inglês
-

4. Resultados

A pesquisa nas três bases de dados resultou num total de 1001 artigos (Figura 5), dos quais 971 foram excluídos por abrangerem requisitos definidos pelos critérios de exclusão. Deste modo, e com base no Título e Abstract, foram incluídos 30 artigos. Destes, 7 correspondiam a duplicados, 4 eram referentes a estudos de design, síntese molecular e *screening* básico, 1 não avaliava a eficácia do inibidor da 11 β -HSD1 e 3 não continham informação suficiente acerca dessa mesma eficácia. Estes motivos levaram à sua exclusão. Assim, para a realização desta revisão bibliográfica foi analisado um total de 15 artigos.

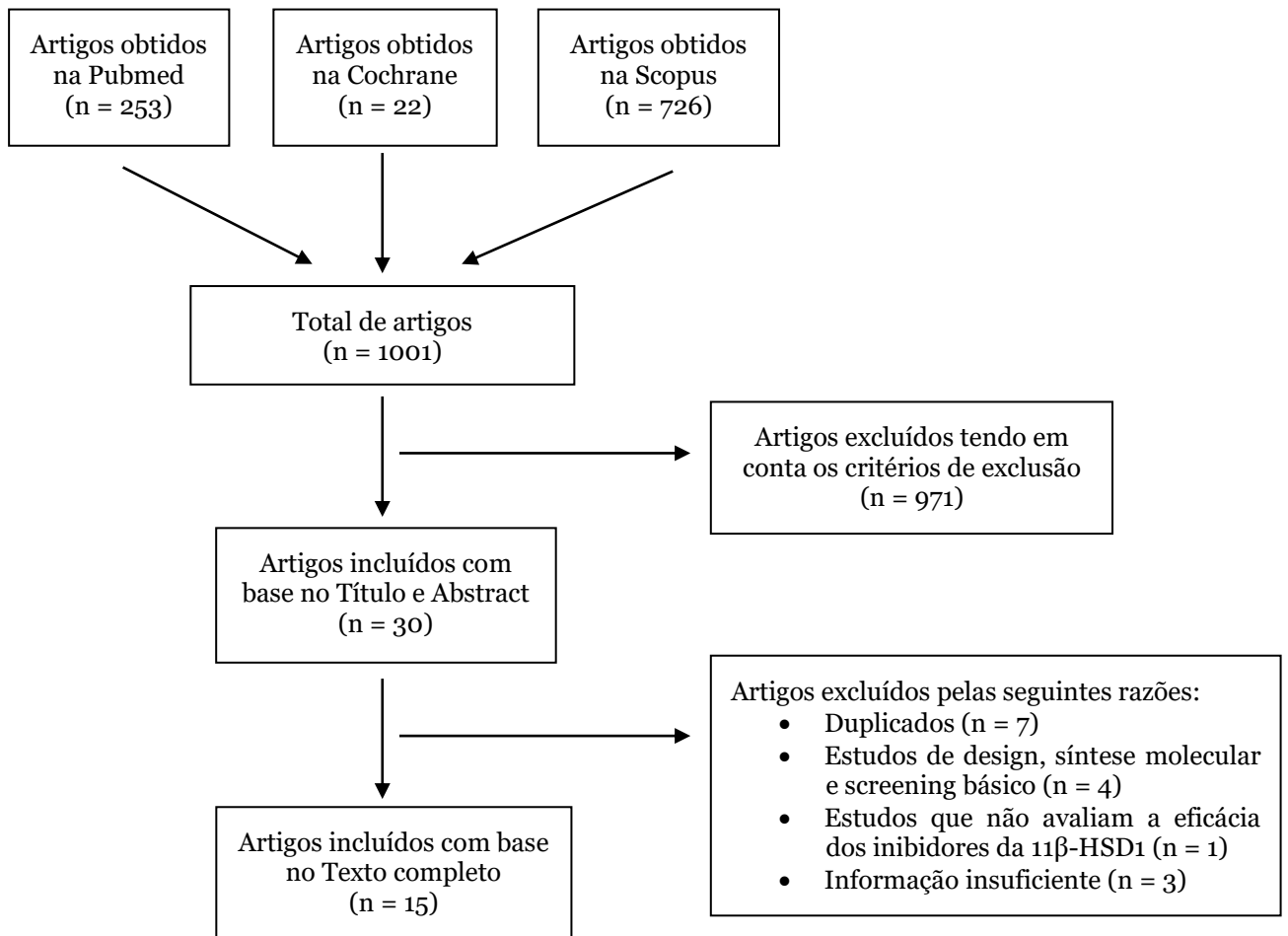


Figura 5 Fluxograma relativo ao processo de seleção de artigos

4.1. Ensaios clínicos

Na Tabela 2 estão apresentados os principais dados dos estudos clínicos seccionados pela estratégia de pesquisa aplicada. No texto seguinte nesta secção, são incluídos mais resultados relevantes complementares.

Tabela 2 Resultados de ensaios clínicos (estudos de fase I-II) com inibidores seletivos da 11 β -HSD1

	Medicamento experimental	Pacientes saudáveis (sem DMT2)	Dosagem utilizada (via oral)	Pacientes com DMT2	Dosagem utilizada (via oral)	Grupo controlo	Duração	Inibição da 11 β -HSD1 ^a		Redução razão (allo-THF + THF) / THE ^a
								Fígado	Tecido adiposo	
(Wu <i>et al</i> , 2016) (35)	BI 187004	Obesos ou com excesso de peso: 72	Doses únicas, entre 2,5 – 360 mg, iid	71	Doses múltiplas, entre 10 – 360 mg, iid	Placebo	14 dias	---	$\geq 90\%$	75%
(Freude <i>et al</i> , 2016) (36)	BI 187004	---	---	Obesos ou com excesso de peso: 103	Grupo 1: 20 - 240 mg, iid, em monoterapia	Placebo	28 dias	---	---	75%
					Grupo 2: 240 mg, iid, em combinação com metformina					
(Freude <i>et al</i> , 2016) (21)	BI 135585	9	Dose única, 200 mg, iid	72	Doses múltiplas, entre 5 – 200 mg, iid	Placebo	14 dias	---	90%	75%
(Heise <i>et al</i> , 2014) (37)	RO 5093151/RO-151	---	---	110	5 ou 200 mg, 2id, em combinação com metformina	Placebo	28 dias	92%	---	---

	RO 5027383/RO- 838				50 ou 200 mg, iid, em combinação com metformina			62-69%		
(Liu et al., 2013) (24)	ABT-384	103	Adultos: doses únicas, entre 1-240 mg, e doses múltiplas, entre 1-100 mg, iid	---	---	Placebo	Adultos: 7-14 dias	---	---	87-97%
			Idosos: doses múltiplas, entre 10-100 mg, iid				Idosos: 21 dias			
(Wright et al., 2013) (38)	MK-0916	80	Doses únicas, entre 0,2- 225 mg, seguidos de doses múltiplas, entre 0,2- 100 mg, iid	---	---	Placebo	14 dias	84%	---	31-42%

^a Valores máximos observados em cada estudo

O estudo levado a cabo por Wu *et al* demonstrou que o composto BI 187004 possuía um forte efeito inibitório na atividade da 11 β -HSD1 no tecido adiposo ($\geq 90\%$ nas doses ≥ 160 mg/dia) e globalmente, sobretudo a nível hepático (razão cortisol/cortisona diminuiu 95% e razão (allo-THF + THF)/THE diminuiu 75%) (35). Também Freude *et al* observou que a mesma molécula experimental continha um efeito na inibição da 11 β -HSD1, devido ao facto de a razão entre os metabolitos ter diminuído cerca de 75%. Contudo, não mostrou melhorias no controlo glicémico comparativamente com o grupo placebo. A incidência de efeitos adversos (EA) relacionados com o tratamento foi de 19-33% nos indivíduos que receberam placebo, e acima dos 31% nos pacientes que receberam BI 187004 (36). Um outro estudo desenvolvido pelos mesmos autores indica que a dose mais baixa de BI 135585 pode levar a uma inibição significativa da atividade hepática da 11 β -HSD1 nos pacientes com DMT2, comparativamente com o grupo placebo, uma vez que a razão (allo-THF + THF)/THE diminuiu cerca de 75% tanto nos indivíduos saudáveis como nos indivíduos com a patologia. No tecido adiposo, ocorreu uma inibição de 90% nos indivíduos saudáveis, enquanto que nos pacientes com DMT2 não se observou uma inibição suficiente da enzima. Neste caso, os EA mais frequentes foram distúrbios gastrointestinais (18,1%), seguido de distúrbios a nível do sistema nervoso (13,9%) e infeções (11,1%). No entanto, não foram reportados EA graves, sendo a maioria de intensidade ligeira (21).

Heise *et al* concluiu que, tanto RO-151 como RO-838, demonstravam melhorias nos valores de HbA1c. Com a dose mais baixa de RO-151 verificou-se uma diferença de 0.37% comparativamente com o grupo placebo. Baseando-se nas concentrações urinárias de THF e THE, resultados mostraram uma inibição dose-dependente da atividade da 11 β -HSD1, sobretudo com RO-151 (86-88% em doses baixas e 92% em doses altas). RO-838 demonstrou uma inibição menos pronunciada (54-55% em doses baixas e 62-69% em doses altas). A incidência de EA foi semelhante em ambos os grupos. Na população que recebeu tratamento foram reportados entre 33-45%, e no grupo controlo a ocorrência de EA foi de 38%. Também não foram observados EA graves e a maioria foi resolvida sem deixar sequelas (37).

Os regimes de 1-100 mg, uma vez ao dia (1id), 7 dias, e de 10-100 mg 1id, 21 dias, de ABT-384 demonstraram uma completa inibição hepática da 11 β -HSD1 pela redução na razão (allo-THF + THF)/THE em 87-97%. Nos adultos tratados com ABT-384, alguns dos EA observados foram dores de cabeça e tonturas. Contudo, o único EA que possa estar relacionado com o medicamento experimental é a erupção cutânea. Já na população idosa, foram reportados diarreia, dores de cabeça, dispepsia e sonolência (24).

Nos sujeitos que receberam 6 mg de MK-0916 1id verificou-se uma inibição hepática da conversão cortisona-a-cortisol de 84%. Doses iguais ou superiores a 1,58 mg 1id provocaram uma redução de 31-42% na razão (allo-THF + THF)/THE (38).

4.2. Estudos pré-clínicos *in vivo*

Na Tabela 3 estão apresentados os principais dados dos estudos pré-clínicos seccionados pela estratégia de pesquisa aplicada. No texto seguinte nesta secção, são incluídos mais resultados relevantes complementares.

Tabela 3 Resultados de estudos pré-clínicos *in vivo* com inibidores seletivos da 11 β -HSD1

	Fármaco experimental	Modelo do animal	Número de animais	Tratamento (via oral)	Grupo controlo	Duração	Inibição da 11 β -HSD1 ^a		Redução da glicemia em jejum ^a	Redução dos níveis da HbA1c ^a
							Fígado	Tecido adiposo		
(Anil et al., 2014) (39)	CNX-010-49	Murganhos DIO-C57B6/J ^b	8	30 mg/Kg, 2id	Veículo	10 semanas	58%	41%	15%	---
(Byun et al., 2015) (12)	UI-1499	Murganhos C57BL/6J	34	45 mg/Kg	Veículo	2-6h	88,8%	40,6%	---	---
		Murganhos KKAy ^{c,d}		10 ou 30 mg/Kg		3 semanas	---	---	40,1%	1,4%
(Hong et al., 2018) (40)	INU-101	Murganhos C57BL/6J	38	45 mg/Kg	Veículo	2-6h	56,8%	38,3%	---	---
		Macacos Cynomolgus		20 mg/Kg		2h	41,7%	49,4%	---	---
		Murganhos KKAy ^d		10 ou 30 mg/Kg		3 semanas	36%	65%	41,3%	14,1%
		Murganhos <i>ob/ob</i> ^c		10 ou 30 mg/Kg		3 semanas	---	---	31,1%	12,2%

		Ratos ZDF ^d		60 ou 120 mg/Kg		8 semanas	---	---	32,7%	---
(Oh et al., 2015) (41)	SKI2852	Murganhos DIO-C57BL/6 ^{b,d}	30	10 ou 20 mg/Kg, iid	Veículo	8,5 semanas	80%	80%	---	---
		Murganhos ob/ob ^{c,d}		12,5 mg/Kg, 2id		18 dias	---	---		
(Park et al., 2013) (42)	KR-67105	Murganhos C57BL/6	ND	1-60 mg/Kg	Veículo	2-24h	65-70%	75-80%	---	---
		Murganhos DIO-C57BL/6 ^b		100 mg/Kg		28 dias	55-60%	40-45%		
(Park et al., 2014) (43)	KR-67500	Murganhos DIO-C57BL/6 ^b	ND	50 mg/Kg	Veículo	28 dias	80-90%	80%	---	---
		Murganhos C57BL/6	16	0,5-10 mg/Kg		2-6h	85-90%	90-95%		
(Schnackenberg et al., 2013) (32)	Compound 11	Ratos SHR-cp	44	10 mg/Kg ^e	Veículo	4 semanas	Ratos não obesos: 96%	Ratos não obesos: 92%	---	---
							Ratos obesos: 90%	Ratos obesos: 97%		
(Winnick et al., 2013) (44)	HSD1-I	Cães (em jejum)	12	75 mg ^e	Placebo	7 dias	~100%	---	---	---
(Yuan et al., 2016) (45)	H8	Murganhos db/db ^d	40	5 ou 10 mg/kg	Veículo	6 semanas	70%	60-70%	---	---

^a Valores máximos observados em cada estudo

^b Modelos de animais com obesidade induzida pela dieta

^c Modelos de animais obesos

^d Grupo de animais diabéticos ou subdividido num grupo de animais diabéticos

^e Exceção: administração por via intravenosa (IV)

ND = Não definido

Nos murganhos DIO-C57B6/J, a administração de CNX-010-49 inibiu a atividade hepática da 11 β -HSD1, no máximo, 58%. No tecido adiposo, a inibição manteve-se nos 41%. A inibição da enzima reduziu significativamente a liberação de glicose pelo fígado em aproximadamente 45% e os valores da glicemia em jejum sofreram uma redução de 15%. Após a PTGO observou-se uma diminuição dos níveis de glicose de 13% com o tratamento com CNX-010-49, indicando que a molécula tem potencial para reduzir a hiperglicemia pós-prandial (39).

Byun *et al* observou que 2 horas após a administração oral de 45 mg/Kg de UI-1499 inibia significativamente a atividade hepática da 11 β -HSD1 em 88,8% e 40,6% no tecido adiposo, nos murganhos C57BL/6J. Também se verificou uma redução na glicemia em jejum de 40,1% e 30,6% nos murganhos KKAY tratados com 10 e 30 mg/Kg de UI-1499, respectivamente. A administração de 30 mg/Kg diminuiu os níveis de HbA1c em 1,4%, confirmando o efeito anti hiperglicêmico do UI-1499 (12).

O estudo conduzido por Hong *et al* envolveu diversas espécies de animais, permitindo chegar a múltiplos resultados. Deste modo, foi possível observar que 2 horas após a administração oral de 45 mg/Kg de INU-101 nos murganhos C57BL/6J tinha inibido significativamente a atividade hepática da 11 β -HSD1 em 56,8% e 38,3% no tecido adiposo. Nos macacos *Cynomolgus* esta inibição foi de 41,7% no fígado e de 49,4% no tecido adiposo. Nos murganhos KKAY, a glicemia em jejum diminuiu 26,7% e 41,3% após a administração de 10 e 30 mg/Kg, respectivamente. A dosagem mais baixa e a dosagem mais elevada também reduziram a HbA1c em 8,0% e 14,1%, respectivamente, levando à confirmação do efeito anti hiperglicêmico do INU-101. Relativamente à inibição hepática da 11 β -HSD1 nos murganhos KKAY não se observou qualquer efeito com o tratamento com 10 mg/Kg de INU-101, enquanto que, com a administração de 30 mg/Kg, ocorreu uma inibição de 36%. Nesta mesma dosagem, a inibição no tecido adiposo foi cerca de 65%. Nos murganhos *ob/ob*, não se registou qualquer efeito com a dosagem mais baixa, no entanto, a administração de 30 mg/Kg de INU-101 reduziu a glicemia em 31,1% e os níveis de HbA1c em 12,2%. Nos ratos ZDF, verificou-se uma diminuição dose-dependente da glicemia (11,4% para 60 mg/Kg e 32,7% para 120 mg/kg). Assim, estes resultados mostram que INU-101 pode representar uma nova abordagem terapêutica para o tratamento da DMT2 (40).

Nos murganhos DIO-C57BL/6, SKI2852 demonstrou uma forte inibição da conversão cortisona-a-cortisol de 80%, tanto no fígado como no tecido adiposo. Nos murganhos *ob/ob*, registou-se uma diminuição dos níveis da glicemia pós-prandial de 34% e uma redução nos níveis de HbA1c de 21%. Estes resultados indicam que a inibição seletiva e potente de SKI2852 pode melhorar os sintomas de síndrome metabólica, como resistência à insulina. Além disso, o tratamento com SKI2852 levou a uma supressão dos níveis de expressão de PEPCCK e G6Pase, em comparação com o grupo controlo. Estes dados sugerem que a inibição da 11 β -HSD1 por SKI2852 pode melhorar a sensibilidade à insulina e reverter os sintomas diabéticos, pelo menos em parte, pela supressão destes níveis de expressão de enzimas gluconeogénicas em murganhos DIO-C57BL/6 (41).

KR-67105 originou uma inibição concentração-dependente da atividade da 11 β -HSD1. Nos murganhos C57BL/6 não obesos, 2 horas após a administração, o tratamento com 60 mg/Kg produziu o máximo de inibição no fígado (entre os 65-70%), seguido do tratamento com 40 mg/Kg em que se registou uma inibição abaixo dos 50%. Por outro lado, a inibição da atividade da 11 β -HSD1 no tecido adiposo foi superior após tratamento com 40 mg/Kg (entre 75-80%) do que com 60 mg/Kg (entre 60-65%). Nos murganhos DIO-C57BL/6, verificou-se uma inibição da enzima no fígado entre os 55-60%, enquanto que no tecido adiposo foi entre 40-45%. Neste caso, os resultados sugerem que este medicamento experimental pode melhorar a tolerância à glucose e a sensibilidade à insulina através da inibição da atividade da 11 β -HSD1. Além disso, KR-67105 também demonstrou uma ação antidiabética ao suprimir a expressão de genes relacionados com a diabetes como a G6Pase e PEPCK, no fígado, após administração de 100 mg/Kg nos murganhos DIO-C57BL/6 (42).

Na investigação levada a cabo por Park *et al*, em 2014, o único resultado relevante observado foi a inibição da 11 β -HSD1 entre os 80-90% no fígado e de 80% no tecido adiposo, após a administração de KR-67500 (50 mg/Kg) nos murganhos DIO-C57BL/6. 2 horas após a administração de 10 mg/Kg nos murganhos C57BL/6, verificou-se uma inibição entre 85-90% no fígado e entre 90-95% no tecido adiposo (43).

O tratamento com o Compound 11, nos ratos não obesos, reduziu significativamente a atividade da 11 β -HSD1 em 96%, no fígado, e em 92%, no tecido adiposo, comparativamente com os ratos que receberam veículo. Nos ratos obesos, esta redução foi de 90% e de 97%, respetivamente. No final do tratamento, o Compound 11 melhorou bastante a tolerância à glucose e diminuiu a resistência à insulina nos ratos obesos (32).

Toda a produção corporal de cortisol pela atividade da 11 β -HSD1 foi reduzida em 2/3 após o tratamento com HSD1-I, enquanto que a produção hepática desta hormona foi completamente eliminada. Neste estudo, também foi avaliada a inibição prolongada da enzima no metabolismo da glucose estimulado por hormonas nos cães em jejum. Para tal, a concentração de glucagon e epinefrina (duas hormonas contra-insulares), e insulina (para replicar a hiperinsulinemia que está associada a hiperglicemia em indivíduos com resistência à insulina ou quando os níveis de glucagon e epinefrina estão elevados). Em resposta a este desafio metabólico, a produção hepática de glucose foi estimulada no grupo placebo, resultando em hiperglicemia. Por outro lado, a produção endógena de glucose diminuiu devido à redução da glicogenólise (degradação de glicogénio presente no fígado em moléculas de glucose) e a utilização de glucose foi aumentada, ambas provocadas pela inibição da 11 β -HSD1. Estes dados sugerem que estes fármacos podem ter valor terapêutico no tratamento de doenças caracterizadas por resistência à insulina ou excessiva produção hepática de glucose. Contudo, nem os níveis de PEPCK e G6Pase no fígado diferiram entre os grupos no final do estudo (44).

A pesquisa desenvolvida por Yuan *et al* com o composto H8 permitiu concluir a dosagem mais alta de H8 (10 mg/Kg) demonstrava efeitos inibitórios maiores. Nos murganhos *db/db*, esta

inibição foi aproximadamente 70% no fígado, e entre 60-70% no tecido adiposo. A dosagem mais baixa (5 mg/Kg) reduziu cerca de 50% a atividade da 11 β -HSD1, no fígado, e entre 50-60%, no tecido adiposo. Também a expressão de PEPCK e G6Pase foi significativamente reduzida após a administração de H8. Estes resultados mostram que o composto pode melhorar a tolerância à glucose e a sensibilidade à insulina (45).

5. Discussão

Os GC são hormonas endócrinas essenciais por regularem praticamente todas as principais funções fisiológicas do nosso organismo (46). A enzima 11 β -HSD1 amplifica os níveis destas hormonas através da regeneração do cortisol, particularmente no fígado e tecido adiposo (47). Uma vez que os GC promovem a gluconeogénese, que representa cerca de metade de toda a produção hepática de glucose (48), e antagonizam os efeitos hipoglicemiantes da insulina, o aumento da sua concentração tem um impacto negativo nos indivíduos que apresentam DMT2. Desta forma, a inibição seletiva da enzima pode vir a constituir uma nova terapia para atenuar a hiperglicemia.

A carbenoxolona, um derivado hemisuccinato, foi o primeiro inibidor da 11 β -HSD1 a ser testado em seres humanos. Apesar de não apresentar seletividade, demonstrou capacidade para aumentar a sensibilidade à insulina hepática e diminuir a produção de glucose (49).

Muitas novas entidades químicas são identificadas e avaliadas em estudos pré-clínicos, mas muito poucas atingem a avaliação clínica inicial. Destes, poucos são os fármacos ou candidatos a fármacos livres de EA ou suficientemente específicos e potentes para prosseguirem para estudos de fase III. Alguns dos novos compostos apresentam propriedades antidiabéticas robustas mas o mecanismo subjacente de certas moléculas ainda é vago, principalmente devido às vias-alvo incertas e às respostas dependentes da dose (10,11). O mesmo acontece com os inibidores da 11 β -HSD1. De facto, os estudos até agora publicados não têm demonstrado resultados comercialmente atrativos em populações diabéticas apesar dos altos níveis inibitórios que apresentam no fígado e tecido adiposo. Por isso, são requeridos estudos adicionais que demonstrem o potencial efeito dos inibidores da 11 β -HSD1 no tratamento da DMT2. Porém, nesta revisão bibliográfica, fica evidenciado que alguns dos medicamentos experimentais demonstraram ser eficazes, seguros e bem tolerados tanto nos indivíduos saudáveis como nos pacientes com DMT2 (21,35-38).

Até à data do presente trabalho, não existem ainda ensaios clínicos de fase III e, por isso, os estudos até agora publicados são de curta duração e a população envolvida é mais reduzida. Visto a diabetes se tratar de uma doença crónica, são necessários tratamentos prolongados para que seja possível manter um controlo glicémico. No entanto, Gutierrez *et al* demonstraram que a inibição contínua da 11 β -HSD1 no tecido adiposo pode levar a taquifilaxia em humanos.

Geralmente assume-se que a inibição alcançada ao fim de uma administração aguda será mantida após repetidas doses. Contudo, o estudo levado a cabo por estes autores revelou que o nível de conversão entre a cortisona e o cortisol, no tecido adiposo, era significativamente menor no dia 1 (1,77%) comparativamente com o dia 9 (3,18%) após a administração de repetidas doses de inibidores da 11 β -HSD1, como AZD8329, indicando uma perda da inibição enzimática, denominado de taquifilaxia (50).

Em resposta à inibição da 11 β -HSD1, os níveis séricos de cortisol tendem a diminuir mas devido ao *feedback* negativo no eixo HPA ocorre um aumento compensatório dos níveis de ACTH e consequente síntese de cortisol pela glândula adrenal de modo a restaurar a homeostase do cortisol em circulação (21,24). No entanto, devido à maior produção de ACTH, a manutenção dos níveis de cortisol ocorre à custa do hiperandrogenismo (geração de quantidades excessivas de androgénios adrenais), como consequência principal, e hipertrofia adrenal (aumento do tamanho da glândula). Portanto, para o desenvolvimento futuro destes compostos deve ser exigido uma avaliação do eixo HPA em tratamentos de duração prolongada (37).

Em alguns dos estudos aqui apresentados, a eficácia dos inibidores da 11 β -HSD1 foi testada em combinação com a metformina que, atualmente, é o tratamento de primeira linha para a DMT2 (6). Dado que a insulina possui a capacidade de suprimir a atividade hepática da 11 β -HSD1, nos doentes com DMT2, a resistência à insulina pode levar à falta dessa supressão (18). A hipótese inicial colocada por Anderson *et al* era o facto de a metformina, ao aumentar a sensibilidade à insulina e reduzir a atividade hepática da 11 β -HSD1, poder limitar a eficácia destes inibidores. No entanto, os resultados revelaram que este fármaco aumenta a regeneração de cortisol em todo o organismo e também no fígado, através do aumento da atividade da enzima, tanto em homens obesos sem DMT2 como em homens obesos com DMT2, pelo que, a administração concomitante da metformina com os inibidores da 11 β -HSD1 pode até maximizar os seus benefícios metabólicos ao fornecer um maior alvo para estes agentes. Portanto, este facto não parece ser uma razão para a eficácia limitada dos inibidores seletivos da 11 β -HSD1 (18).

Aparentemente, os GC tanto podem estimular como inibir a inflamação, dependendo da sua concentração (49). Desta forma, o excesso de GC, causado por situações de stress ou por terapias farmacológicas, afeta adversamente a integridade da pele, comprometendo a cicatrização de feridas (51). Um estudo levado a cabo por Tiganescu *et al* revelou uma re-epitelização e cicatrização mais rápida nos murganhos tratados topicamente com o medicamento experimental RO-151, inibidor da 11 β -HSD1. Catorze dias após o aparecimento da ferida, a área da neoepiderme era de 23% nos murganhos que receberam veículo, mas aumentou para 50% após a inibição da 11 β -HSD1. Além disso, enquanto que os murganhos tratados com veículo necessitaram de 18 dias para atingir 40% de re-epitelização, o bloqueio da enzima reduziu este tempo em mais de uma semana, atingindo neste caso, um nível semelhante de recuperação ao fim de 9 dias. Também importa realçar que foi observada uma proliferação da epiderme mais rápida nos murganhos mais velhos comparativamente com a ninhada da mesma

espécie, com uma redução da área da ferida de cerca de 50% após 4 dias (52). Com isto, pode-se prever que a aplicação tópica de inibidores da 11 β -HSD1 pode suprimir a inflamação e acelerar a cicatrização de feridas.

Um estudo desenvolvido por Terao *et al* demonstrou que a inibição tópica da enzima promove a proliferação de queratinócitos, acelerando a regeneração da pele, sugerindo que a ativação intracelular de cortisol pode regular negativamente a proliferação de queratinócitos (51). Estes autores acreditam que a diminuição da expressão da 11 β -HSD1 nos queratinócitos ao redor da ferida pode ser um mecanismo fisiológico normal que promove a proliferação destas células durante a cicatrização da ferida.

Assim e, apesar de ainda não existirem estudos clínicos que comprovem este facto, a aplicação tópica de inibidores da 11 β -HSD1 pode ser potencialmente eficaz no tratamento de feridas crónicas em pacientes diabéticos (51).

Pensa-se que a atividade aumentada da 11 β -HSD1 possa contribuir para o desenvolvimento de obesidade central e das suas comorbilidades associadas, como a diabetes, devido ao efeito da enzima no metabolismo do cortisol (53). Ambas as patologias podem afetar significativamente a qualidade de vida do doente, além do risco aumentado de doenças cardiovasculares. Anderson *et al* verificaram que a atividade corporal da 11 β -HSD1 se encontrava elevada em homens obesos com DMT2 (18). No estudo publicado por Heise *et al*, a dose mais baixa e a dose mais alta de RO-838 provocaram uma redução no peso corporal de 0.86 e 1.08 Kg em doentes diabéticos, respetivamente, após 4 semanas de tratamento. Por outro lado, a dose mais baixa e a dose mais alta de RO-151 levou a uma redução de 1.11 e 1.67 Kg do peso corporal. Isto demonstra que estes dois inibidores tendem a melhorar alguns parâmetros que caracterizam a síndrome metabólica, particularmente a obesidade (e hiperglicemia) (37). Assim, uma grande vantagem que os inibidores da 11 β -HSD1 poderiam ter sobre muitos agentes antidiabético atuais, seria a perda de peso.

6. Conclusão

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a prevalência de DMT2 tem vindo a aumentar constantemente nas últimas décadas, tornando-se numa das principais causas de morte em todo o mundo.

A diabetes deve ser diagnosticada o mais cedo possível de modo a ser tratada apropriadamente, prevenindo a sua progressão e o aparecimento de complicações. O risco de desenvolvimento de DMT2 pode ser diminuído através de modificações no estilo de vida, nomeadamente dieta e exercício físico, conjuntamente com a manutenção de um peso saudável.

Apesar de atualmente existirem diversas terapêuticas com eficácia demonstrada para o tratamento da diabetes, novos compostos têm vindo a ser testados. Os inibidores da 11 β -HSD1 clinicamente testados parecem ser seguros, mas ainda não foram alcançados ensaios clínicos de fase III, e existem vários desafios que precisam de ser superados. A inibição da enzima pode levar à ativação do eixo HPA, por isso, é importante determinar se esta interação pode constituir um problema no desenvolvimento desta estratégia de tratamento.

Apesar de tudo, a 11 β -HSD1 continua a ser um alvo promissor para a produção de medicamentos. No contexto da diabetes, estes inibidores podem levar à redução da gluconeogénese, promovida por elevados níveis de cortisol, e ao aumento da sensibilidade da insulina, além dos benefícios adicionais que podem ter nestes doentes, como a redução do peso e a cicatrização de feridas.

7. Referências bibliográficas

1. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2014 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, 11/2015, Sociedade Portuguesa de Diabetologia. 2015. 63 p.
2. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 8 de Fevereiro de 2018 [citado 11 de Agosto de 2019];14(2):88–98. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29219149>
3. Complicações | Portal da Diabetes [Internet]. [citado 3 de Setembro de 2019]. Disponível em: <https://apdp.pt/diabetes/complicacoes/#1553524051708-bb33df12-491b>
4. Habtemariam S, Habtemariam S. Pathophysiology of type 2 diabetes complications. *Med Foods as Potential Ther Type-2 Diabetes Assoc Dis* [Internet]. 1 de Janeiro de 2019 [citado 11 de Agosto de 2019];69–88. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780081029220000043>
5. Programa Nacional para a Diabetes 2017, Lisboa: Direção-Geral da Saúde, 2017. 2017;
6. Srinivasan BT, Davies M. Glycaemic management of type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 1 de Janeiro de 2019 [citado 3 de Setembro de 2019];47(1):32–9. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S135730391830269X>
7. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 1 de Janeiro de 2019 [citado 4 de Setembro de 2019];13(1):364–72. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402118304181>
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. The control of blood glucose and drug treatment of diabetes mellitus. *Rang & Dale's Pharmacol.* 2012;372–84.
9. Hassanabad MF, Abad ZFH. Are SGLT2 inhibitors joining the mainstream therapy for

- diabetes type 2? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 1 de Maio de 2019 [citado 4 de Setembro de 2019];13(3):1893–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1871402119302504>
10. Bailey CJ, Day C. The future of new drugs for diabetes management. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 1 de Setembro de 2019 [citado 4 de Setembro de 2019];155:107785. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719309490>
 11. Chellappan DK, Yap WS, Bt Ahmad Suhaimi NA, Gupta G, Dua K. Current therapies and targets for type 2 diabetes mellitus. Vol. 60, *Panminerva Medica*. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 117–31.
 12. Byun SY, Shin YJ, Nam KY, Hong SP, Ahn SK. A novel highly potent and selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, UI-1499. *Life Sci* [Internet]. Janeiro de 2015 [citado 28 de Junho de 2019];120:1–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002432051400900X>
 13. Tomlinson JW, Stewart PM. Cortisol metabolism and the role of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2001;15(1):61–78.
 14. Zhuang L, Tice CM, Xu Z, Zhao W, Cacatian S, Ye Y-J, et al. Discovery of BI 135585, an in vivo efficacious oxazinanone-based 11 β hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 15 de Julho de 2017 [citado 28 de Junho de 2019];25(14):3649–57. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S096808961730593X>
 15. Chourpiliadis C, Mohiuddin SS. Biochemistry, Gluconeogenesis [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [citado 1 de Setembro de 2020]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31335066>
 16. Oh K, Han H, Kim M, Koo S. CREB and FoxO1: two transcription factors for the regulation of hepatic gluconeogenesis. 2013;46(12):567–74.
 17. Incollingo Rodriguez AC, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. Vol. 62, *Psychoneuroendocrinology*. Elsevier Ltd; 2015. p. 301–18.
 18. Anderson AJ, Andrew R, Homer NZ, Jones GC, Smith K, Livingstone DE, et al. Metformin Increases Cortisol Regeneration by 11 β HSD1 in Obese Men With and Without Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 [citado 28 de Junho de 2019];101(10):3787–93. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27459533>
 19. Hong SP, Han D, Chang K-H, Ahn SK. A novel highly potent and selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, INU-101. *Eur J Pharmacol* [Internet]. Setembro de 2018 [citado 28 de Junho de 2019];835:169–78. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299918304503>
 20. Ye X-Y, Chen SY, Wu S, Yoon DS, Wang H, Hong Z, et al. Discovery of Clinical Candidate 2-((2*S*,6*S*)-2-Phenyl-6-hydroxyadamantan-2-yl)-1-(3'-hydroxyazetidín-1-yl)ethanone [BMS-816336], an Orally Active Novel Selective 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Inhibitor. *J Med Chem* [Internet]. 22 de Junho de 2017 [citado 18 de Julho de

- 2019];60(12):4932–48. Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28537398>
21. Freude S, Heise T, Woerle H-J, Jungnik A, Rauch T, Hamilton B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of BI 135585, a selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 (HSD1) inhibitor in humans: liver and adipose tissue 11 β -HSD1 inhibition after acute and multiple administrations over 2 weeks. *Diabetes Obes Metab* [Internet]. Maio de 2016 [citado 28 de Junho de 2019];18(5):483–90. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12635>
 22. Yuan X, Li H, Bai H, Su Z, Xiang Q, Wang C, et al. Synthesis of novel curcumin analogues for inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 with anti-diabetic properties. *Eur J Med Chem* [Internet]. 22 de Abril de 2014 [citado 18 de Julho de 2019];77:223–30. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0223523414002165>
 23. Hollis G, Huber R. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibition in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab*. 2011;13(1):1–6.
 24. Liu W, Katz DA, Locke C, Daszkowski D, Wang Y, Rieser MJ, et al. Clinical safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor ABT-384 in healthy volunteers and elderly adults. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2013;2(2):133–51.
 25. Hoshiro M, Ohno Y, Masaki H, Iwase H, Aoki N. Comprehensive study of urinary cortisol metabolites in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(1):37–45.
 26. Cheng Y, Wang L, Iacono L, Zhang D, Chen W, Gong J, et al. Clinical significance of CYP2C19 polymorphisms on the metabolism and pharmacokinetics of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type-1 inhibitor BMS-823778. *Br J Clin Pharmacol* [Internet]. Janeiro de 2018 [citado 28 de Junho de 2019];84(1):130–41. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/bcp.13421>
 27. Ramírez-Espinosa JJ, García-Jiménez S, Rios MY, Medina-Franco JL, López-Vallejo F, Webster SP, et al. Antihyperglycemic and sub-chronic antidiabetic actions of morolic and moronic acids, in vitro and in silico inhibition of 11 β -HSD 1. *Phytomedicine* [Internet]. 15 de Maio de 2013 [citado 18 de Julho de 2019];20(7):571–6. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711313000445>
 28. Leal EC, Carvalho E, Leal EC. Cicatrização de Feridas: O Fisiológico e o Patológico Wound Healing: The Physiologic and the Pathologic [Internet]. Vol. 9, *Revista Portuguesa de Diabetes*. 2014 [citado 25 de Julho de 2019]. Disponível em: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-9-nº-3-Setembro-2014-Artigo-de-Revisão-págs-133-143.pdf>
 29. Slominski AT, Zmijewski MA. Glucocorticoids Inhibit Wound Healing: Novel Mechanism of Action. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1 de Maio de 2017 [citado 24 de Julho de 2019];137(5):1012–4. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X17301628>
 30. Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human

- steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev.* Fevereiro de 2011;32(1):81–151.
31. NCT03313297. Glucocorticoids and Skin Healing in Diabetes (GC-SHealD). <https://clinicaltrials.gov/show/nct03313297> [Internet]. [citado 24 de Julho de 2019]; Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01564936/full>
 32. Schnackenberg CG, Costell MH, Krosky DJ, Cui J, Wu CW, Hong VS, et al. Chronic Inhibition of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity Decreases Hypertension, Insulin Resistance, and Hypertriglyceridemia in Metabolic Syndrome. *Biomed Res Int* [Internet]. 2013 [citado 22 de Julho de 2019];2013:1–10. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23586038>
 33. Hamilton BS, Himmelsbach F, Nar H, Schuler-Metz A, Krosky P, Guo J, et al. Pharmacological characterization of the selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitor, BI 135585, a clinical candidate for the treatment of type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* [Internet]. Janeiro de 2015 [citado 28 de Junho de 2019];746:50–5. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299914007602>
 34. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. Vol. 6, *PLoS Medicine*. 2009.
 35. 2016 Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology, September 25-27, 2016, Bethesda, MD. *Clin Pharmacol Drug Dev* [Internet]. Setembro de 2016 [citado 28 de Junho de 2019];5:3–56. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/cpdd.292>
 36. Clinical Diabetes/Therapeutics. *Diabetes* [Internet]. 6 de Junho de 2016 [citado 28 de Junho de 2019];65(Supplement 1):A221–360. Disponível em: <http://diabetes.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/db16-861-1374>
 37. Heise T, Morrow L, Hompesch M, Häring H-U, Kapitza C, Abt M, et al. Safety, efficacy and weight effect of two 11 β -HSD1 inhibitors in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab* [Internet]. Novembro de 2014 [citado 28 de Junho de 2019];16(11):1070–7. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/dom.12317>
 38. Wright DH, Stone JA, Crumley TM, Wenning L, Zheng W, Yan K, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic studies of the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor MK-0916 in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76(6):917–31.
 39. Anil TM, Dandu A, Harsha KR, Singh J, Shree N, Kumar VS atis., et al. A novel 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type1 inhibitor CNX-010-49 improves hyperglycemia, lipid profile and reduces body weight in diet induced obese C57B6/J mice with a potential to provide cardio protective benefits. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:43.
 40. Hong SP, Han D, Chang KH, Ahn SK. A novel highly potent and selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, INU-101. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2018;835:169–78. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.08.005>
 41. Oh H, Jeong KH, Han HY, Son HJ, Kim SS, Lee HJ, et al. A potent and selective 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, SKI2852, ameliorates metabolic

- syndrome in diabetic mice models. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2015;768:139–48. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.10.042>
42. Park SB, Jung WH, Kang NS, Park JS, Bae GH, Kim HY, et al. Anti-diabetic and anti-inflammatory effect of a novel selective 11 β -HSD1 inhibitor in the diet-induced obese mice. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2013;721(1–3):70–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.09.052>
 43. Park JS, Bae SJ, Choi SW, Son YH, Park SB, Rhee SD, et al. A novel 11 β -HSD1 inhibitor improves diabetes and osteoblast differentiation. *J Mol Endocrinol*. 2014;52(2):191–202.
 44. Winnick JJ, Ramnanan CJ, Saraswathi V, Roop J, Scott M, Jacobson P, et al. Effects of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase-1 inhibition on hepatic glycogenolysis and gluconeogenesis. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2013;304(7).
 45. Yuan X, Li H, Bai H, Zhao X, Zhang C, Liu H, et al. The 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor protects against the insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 5 de Outubro de 2016 [citado 18 de Julho de 2019];788:140–51. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299916303491>
 46. Odermatt A, Klusonova P. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1: Regeneration of active glucocorticoids is only part of the story. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2015;151:85–92. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.08.011>
 47. Stimson RH, Walker BR. The role and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. Vol. 15, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. Walter de Gruyter GmbH; 2013. p. 37–48.
 48. Benjamin M. Davis, Glen F. Rall MJS. Regulation of hepatic glucose metabolism in health and disease. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139–48.
 49. Walker BR, Connacher AA, Edwards RW, Mark R, Webb J. Carbenoxolone Increases Hepatic Insulin Sensitivity in Man: A Novel Role for 11-Oxosteroid Reductase in Enhancing Glucocorticoid Receptor Activation. 2015;(November).
 50. Morentin Gutierrez P, Gyte A, DeSchoolmeester J, Ceuppens P, Swales J, Stacey C, et al. Continuous inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type i in adipose tissue leads to tachyphylaxis in humans and rats but not in mice. *Br J Pharmacol*. 2015;172(20):4806–16.
 51. Terao M, Murota H, Kimura A, Kato A, Ishikawa A, Igawa K, et al. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase-1 Is a Novel Regulator of Skin Homeostasis and a Candidate Target for Promoting Tissue Repair. *PLoS One*. 2011;6(9):1–11.
 52. Tiganescu A, Tahrani AA, Morgan SA, Otranto M, Desmoulière A, Abrahams L, et al. 11HSD blockade prevents age-induced skin structure and function defects. *J Clin Invest*. 2013;123(7):3051–60.
 53. Li X, Wang J, Yang Q, Shao S. 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Obese Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci* [Internet]. 2017;354(4):408–14. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjms.2017.03.023>

Capítulo 2: Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A Farmácia Hospitalar (FH) é um serviço de saúde que compreende todas as atividades inerentes à seleção, preparação, armazenamento, manipulação e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, assim como o aconselhamento aos utentes e aos outros profissionais de saúde sobre o seu uso seguro, eficaz e eficiente (1).

Os Serviços Farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira (CHUCB) encontram-se divididos em 4 setores:

- Aquisição e Logística;
- Farmacotecnia;
- Distribuição a doentes em regime de Ambulatório;
- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.

O CHUCB encontra-se acreditado pela JCI (Joint Commission International) como Centro Médico Académico (2). Além disso, os SF têm também implementado um sistema de gestão qualidade, certificado pela Norma ISO 9001:2008 que, além de garantir a máxima qualidade nos serviços prestados, visa promover uma melhoria contínua dos mesmos.

O presente relatório pretende ilustrar a experiência e as atividades desenvolvidas durante o meu estágio curricular nos SF do CHUCB, no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, no período compreendido entre 03 de fevereiro e 09 de março de 2020. Ao longo do estágio tive a oportunidade de passar por três setores que constituem os SF do Hospital, adquirindo conhecimentos em maior profundidade nas diferentes áreas.

2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos

A gestão de medicamentos é o conjunto de procedimentos efetuados pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares, que garantem o bom uso e dispensa dos medicamentos em perfeitas condições aos doentes do Hospital (3).

O objetivo principal da gestão, aprovisionamento e logística é a satisfação das necessidades terapêuticas dos doentes com a melhor utilização dos recursos disponíveis. Tem em vista a redução dos preços de aquisição, dos custos de manutenção de *stocks*, dos desperdícios, das

rupturas de *stocks* e o aumento da eficiência na distribuição, de modo a conseguir uma maior racionalização dos custos.

O Setor de Aquisições e Logística dos SF do CHUCB é responsável pela disponibilização adequada e no *timing* certo dos bens a serem distribuídos pelos restantes sectores dos SF.

A gestão de *stocks* encontra-se totalmente informatizada pelo Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SIGCM). Nesta aplicação os medicamentos estão reunidos de acordo com o Código Hospitalar Nacional do Medicamento (CHNM), criado pelo INFARMED. Os recursos humanos afectos a este setor incluem um Farmacêutico Hospitalar responsável, um Técnico de Farmácia, um Assistente Operacional e os Administrativos do Serviço de Logística Hospitalar (SLH).

Além das atividades posteriormente referidas, durante as duas semanas que passei no setor de Aquisição e Logística tive ainda oportunidade de atualizar a lista de medicamentos que se encontra na plataforma da Intranet para posterior introdução de informação acerca desses mesmos medicamentos e de atualizar o modo de conservação e a validade após abertura dos medicamentos conservados de 2 a 8°C que não necessitam de refrigeração após abertura da embalagem, nomeadamente insulinas e colírios. Também tive a possibilidade de assistir a uma sessão técnica sobre a distribuição individual diária em dose unitária com foco principalmente nas suas vantagens e desvantagens e a uma sessão de esclarecimentos sobre Coronavírus, em que se abordou dados epidemiológicos, transmissão, prevenção, tratamento e plano de contingência.

2.1. Seleção de medicamentos

O Guia Terapêutico do CHUCB é uma lista de medicamentos e outros produtos de saúde que se encontram prontamente disponíveis para prescrição e uso dentro da Instituição (4). Este Guia é atualizado anualmente e está acessível para consulta na Intranet do CHUCB.

A Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é responsável pela seleção de medicamentos e outros produtos farmacêuticos a incluir no Guia Farmacoterapêutico do Hospital. Quando surge a necessidade de introduzir um novo medicamento que não consta no Guia Terapêutico, o médico deve solicitar à CFT a sua inserção no Guia através de um impresso próprio.

O Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) encontra-se disponível no INFARMED e é da responsabilidade da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica, que tutela todas as CFT do país. Este FNM é um instrumento que auxilia na decisão tomada pela CFT do Hospital, no entanto a Comissão pode sempre introduzir um novo medicamento no Guia Terapêutico que não conste neste Formulário. Como critérios a ter em conta consideram-se: as necessidades terapêuticas do doente, a melhoria da qualidade de vida e critérios fármaco-económicos.

Após avaliação do pedido emitido pelo médico, a CFT emite uma deliberação. Caso esse pedido seja aceite, é feita uma atualização do Guia Terapêutico. Ao fim de um período de seis meses de utilização deve-se proceder a uma reavaliação do novo medicamento por forma a analisar a sua relação custo-benefício, para aprovação definitiva da CFT. Os farmacêuticos devem salvaguardar a garantia de que não são utilizados os medicamentos que não constem no Guia Terapêutico se não forem autorizados previamente pela CFT (4).

Também existem situações em que são adquiridos medicamentos para satisfazer necessidades pontuais urgentes. Estes casos não têm por fim a inclusão no Guia Farmacoterapêutico.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

A aquisição de medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos é da responsabilidade do Farmacêutico Hospitalar, devendo ser efetuada pelos SF em articulação com o SLH.

A análise ABC permite definir as quantidades necessárias de cada produto. Os medicamentos que pertencem à classe A representam 80% do valor total e geralmente encontram-se em menor número. Os medicamentos de classe B representam 15% do valor total, e os de classe C apenas 5% mas a totalidade de artigos é maior.

Para elaborar os pedidos de compra é necessário ter em consideração a média do consumo mensal do ano em curso e o consumo do mês anterior. Deste modo, é pré-definido um ponto de encomenda, sendo que quando o *stock* de um produto se encontra abaixo deste ponto, é efetuado um pedido de compra por via eletrónica para o aprovisionamento que procede à validação e emissão da respetiva nota de encomenda (5). No caso dos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas devem-se fazer acompanhar do Anexo VII.

Quando é realizado um pedido de compra normal, com um prazo de entrega de sete dias, geralmente esse pedido é feito por aquisição centralizada ou por consulta ao abrigo do Catálogo de Aprovisionamento Público (CPA). Para os pedidos de aquisição centralizada ou compra agregada, os SF não podem escolher o fornecedor, sendo este atribuído pelos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) através de uma agregação do CPA. Quando os SPMS pré-qualificam os fornecedores e os disponibilizam no Catálogo, o Hospital pode adjudicar os pedidos de compra a um desses fornecedores. Caso não seja possível utilizar estes dois tipos de aquisição, o farmacêutico afecto ao SLH pode recorrer a uma compra direta contactando com o titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) (6). Adicionalmente, a aquisição pode ser feita ainda através de concursos públicos limitados, ficando neste caso, o CHUCB responsável pela escolha dos fornecedores, não havendo intervenção dos SPMS.

Nas situações em que os medicamentos têm de ser pedidos com urgência, podem ser feitas requisições aos distribuidores locais ou às farmácias comunitárias mais próximas, com entrega no próprio dia, quando se trata de medicamentos que não sejam de uso exclusivo hospitalar.

Caso contrário, é elaborado um pedido de empréstimo a outros Hospitais ou um pedido de compra diretamente aos fornecedores, com entrega entre 24-48h.

Durante as duas semanas que passei neste setor tive a oportunidade de assistir à elaboração, por via eletrónica, dos pedidos de compra normais, efetuados ao SLH, quer por aquisição centralizada, consulta do CPA, compra direta ou concurso limitado. Tive ainda oportunidade de acompanhar os pedidos de compra urgentes, sobretudo a fornecedores e distribuidores locais, e também os procedimentos a seguir tanto no caso de obtenção como de concessão de empréstimos entre Hospitais. Além disso, colaborei na elaboração de um procedimento de aquisição para o Hialuronato de Sódio de aplicação oftálmica com o objetivo de se adjudicar um novo fornecedor para este produto.

Recentemente, o Estado criou o Portal da Hepatite C através do INFARMED com o intuito de financiar/comparticipar os medicamentos que efetivamente curam a Hepatite C, ou seja, que apresentam uma taxa de cura muito elevada. O tratamento com antivirais de ação direta está disponível a todas as pessoas infetadas pelo vírus da hepatite C. Desta forma, o Portal permite gerir os pedidos de autorização de tratamento para esta doença. Neste âmbito, também acompanhei alguns pedidos de compra de medicamentos para doentes infetados, nomeadamente Sofosbuvir + Velpatasvir.

A aquisição de gases medicinais também é da responsabilidade dos SF. Estes podem ser armazenados em cisternas ou adquiridos em garrafas, e para cada um destes casos existe um procedimento a seguir. Para os gases medicinais armazenados em garrafas procede-se a um pedido de compra normal, mas no caso das cisternas a compra só é feita depois do abastecimento. A imputação mensal dos consumos referentes aos gases medicinais constitui um indicador de qualidade. Ao longo do estágio, pude assistir aos pedidos de aquisição destes gases medicinais, tanto para o armazém do CHUCB como para o armazém do Hospital do Fundão.

Há ainda que considerar alguns casos excecionais que requerem pedidos de autorização de comercialização. A aquisição de medicamentos não possuidores de AIM em Portugal exige a elaboração de um pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) a enviar ao INFARMED. Por vezes, também é necessário pedir AUE para medicamentos sob avaliação fármaco-económica, isto é, situações em que se pretende usar um medicamento numa indicação terapêutica para a qual não existe financiamento do Estado. Uma outra situação é quando os SF do Hospital fazem um pedido de AUE por rutura de *stock* em todos os titulares de AIM em Portugal. Cada AUE corresponde a um medicamento e tem por norma validade de 3 anos, pelo que o requerente deve solicitar a quantidade adequada para este período (7).

As atividades que compõem os SF presumem a existência de indicadores que permitem monitorizar o desempenho dos processos. Estes indicadores são a base para uma lógica de melhoria contínua da qualidade (1). Neste sentido, a taxa de pedidos de compra urgentes e o número de ruturas de *stock* constituem dois dos indicadores de qualidade deste setor.

2.3. Receção e conferência dos produtos adquiridos

No CHUCB, a conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos é feita em local independente com acesso direto ao exterior, que permite facilidade de cargas e descargas.

Na fase de receção da encomenda, o assistente técnico do SLH efetua primeiramente uma conferência quantitativa, de modo a avaliar se a quantidade de produto rececionado e o seu preço de aquisição correspondem ao descrito na nota de encomenda.

Após receção prévia e registo de entrada dos medicamentos e produtos farmacêuticos na aplicação informática, o assistente técnico do SLH dirige-se aos SF, onde se procede uma segunda conferência feita pelo técnico de farmácia afecto ao armazém central dos SF. Nesta fase, o técnico de farmácia, além de realizar novamente uma conferência quantitativa, também é responsável por proceder à conferência qualitativa (vê se o produto pedido corresponde com o produto enviado pelos laboratórios). A constante verificação e validação deste processo, por parte de diferentes colaboradores permite melhor detetar possíveis erros e corrigi-los. Sempre que existam dúvidas, não conformidades, artigos adquiridos pela primeira vez ou que tenham mudado de fornecedor, deve-se alertar o farmacêutico do setor (8,9).

Juntamente com a mercadoria, vêm duas guias de receção, conferindo-se o lote e prazo de validade do produto e verificam-se as condições em que os artigos chegam ao Serviço após o transporte. Uma das cópias permanece nos SF e a outra retorna ao SLH.

Alguns produtos farmacêuticos, como é o caso das matérias-primas, têm que se fazer acompanhar do boletim de análise e, eventualmente, da ficha de dados de segurança. Os hemoderivados, além do boletim de análise, devem vir acompanhados do certificado de aprovação do INFARMED. No caso dos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas deve estar presente um duplicado do Anexo VII.

Todos os artigos da cadeia de frio devem ser imediatamente encaminhados para uma câmara frigorífica destinada para o efeito, e aí permanecer, enquanto aguardam conferência. Os medicamentos citotóxicos devem ser rececionados de forma separada dos restantes medicamentos e as suas caixas inspeccionadas para verificar se não ocorreu nenhum derrame ou quebra durante o transporte (8).

Todas as não-conformidades detetadas na receção (erros no lote, quantidade, validade, estado de conservação, etc.) constituem um dos indicadores de qualidade deste setor.

Durante o estágio tive a oportunidade de acompanhar a receção e a respetiva conferência de diversas encomendas.

2.4. Armazenamento

No que consta ao armazenamento dos medicamentos deve-se assegurar que são cumpridas todas as condições necessárias no que respeita à temperatura (condições ambientais nunca devem ser superiores a 25°C), humidade (deve ser inferior a 60%) e proteção da luz (proteção da luz solar direta) (9).

Após a receção, procede-se ao armazenamento dos produtos, de acordo com as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar. Os medicamentos são então encaminhados para o armazém central (armazém 10) onde são guardados e redistribuídos para os restantes sectores. O armazenamento é feito segundo o princípio *“first expire – first out”* (FEFO) ou de acordo com o prazo de validade, isto é, os medicamentos com prazo de validade mais curto são dispostos de maneira a saírem em primeiro lugar (10).

Este processo é realizado pelo assistente operacional sob a orientação do técnico de farmácia, exceto no caso de estupefacientes e psicotrópicos, que é feito pelo técnico.

Para os medicamentos destinados ao sistema de distribuição individual (dose unitária) que não venham devidamente identificados e todos aqueles que se justifiquem, são elaborados rótulos para sua correta identificação. A emissão e impressão do rótulo são efetuadas pelo técnico, sendo a rotulagem dos medicamentos da responsabilidade dos assistentes operacionais dos SF. Em cada rótulo deve constar a identificação do medicamento por Denominação Comum Internacional (DCI), dose, forma farmacêutica, lote e prazo de validade (11).

No armazém central, os medicamentos repartem-se por diversos sectores ou prateleiras estando organizados em cada um deles por ordem alfabética do nome genérico (DCI). Estes sectores estão divididos por:

- Sector geral (compreende os artigos de uso geral e outros grupos mais específicos como antibióticos, anestésicos, tuberculostáticos, medicação para ambulatório, colírios, material de penso, leites para pediatria, produtos para estomatologia, hemoderivados e anticoncepcionais);
- Reservas (prateleiras para artigos cuja quantidade não permite acondicionar a totalidade no seu espaço próprio);
- Alimentação entérica e parentérica;
- Estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (em cofres fechados);
- Citotóxicos (segregados dos restantes medicamentos, numa estante devidamente sinalizada com fita de cor vermelha e branca, com as prateleiras viradas ao contrário (bordas para cima) de maneira a minimizar eventuais quedas ou derrames);
- Produtos termolábeis (produtos sensíveis à temperatura que necessitam de ser acondicionados em câmara frigorífica, entre 2 a 8°C, ou congelador);
- Matérias-primas (no laboratório de farmacotecnia);
- Injetáveis de grande volume e desinfetantes (encontram-se em espaço próprio devido às suas dimensões);

- Inflamáveis (num espaço próprio afastado das restantes divisões e de fácil acesso ao exterior; possui uma porta e paredes interiores reforçadas e resistentes ao fogo, chão impermeável e ligeiramente inclinado, detetor de fumos, sistema elétrico antideflagrante, chuveiros de deflagração automática e um sistema de ventilação) (10).

Por forma a garantir uma utilização segura da medicação e a reduzir erros inerentes à distribuição, estão implementados em todos os locais de armazenamento da farmácia e dos serviços, e nos carros de reposição por níveis, sinais de alerta de fácil compreensão e leitura. Quando existe o mesmo medicamento, mas em dosagens diferentes, é usado um código de cores onde o verde indica a dosagem menor, o amarelo a dosagem intermédia, e o vermelho a dosagem mais alta. Para medicamentos potencialmente perigosos ou de alto risco é colocado o sinal de “perigo” com fundo amarelo. Medicamentos com embalagens idênticas (*look-alike*) dispostos na mesma gaveta ou prateleira e que possam causar confusão são sinalizados com o sinal “STOP”. Por fim, nos medicamentos com nomes idênticos (*sound-alike*) é destacada em letras maiúsculas e a sublinhado a porção do nome que difere (12).

Os medicamentos fotossensíveis, quando são retirados da sua embalagem original, são revestidos com papel de alumínio de modo a manter as suas propriedades.

A transferência de medicamentos e produtos pertencentes ao armazém central para outros armazéns é efetuada mediante transferência direta ou através de um pedido de reposição de *stock* (10).

Durante o período de estágio, colaborei no armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos, após a sua receção e conferência, bem como na rotulagem de alguns artigos que não estavam adaptados à distribuição individual diária em dose unitária.

2.4.1. Controlo de *stocks* e prazos de validade

Os SF do CHUCB são compostos por vários armazéns, cujo *stock* físico necessita ser auditado regularmente, através do cruzamento entre os dados colhidos pelos técnicos de farmácia e assistentes operacionais afectos ao setor da logística e os fornecidos pela aplicação informática. As contagens resultantes são, então, conferidas com o *stock* informático e caso existam divergências estas são confrontadas entre armazéns e corrigidas (13). Os reguladores das contagens são indicadores de qualidade deste setor.

Neste âmbito, tive a oportunidade de fazer a contagem quantitativa de *stocks*, conferindo se o número de unidades presentes nas prateleiras correspondia com o do sistema informático, nomeadamente para produtos de nutrição entérica e parentérica, material de penso e medicamentos acondicionados nas câmaras frigoríficas.

O controlo dos prazos de validade é da responsabilidade do técnico de farmácia afecto à logística. No final de cada mês, é impressa uma listagem que contém todos os produtos com

validade a expirar dentro de 4 meses. A partir desta listagem, verifica-se a existência desses produtos em todos os armazéns da Farmácia Hospitalar.

Todos os medicamentos cuja validade tenha expirado são transferidos para o armazém de quarentena (armazém 18), exceto os citotóxicos, estupefacientes e frios que vão para locais separados, enquanto aguardam pela recolha do fornecedor ou, caso a devolução ou troca não seja aceite, pelo seu abate. No caso dos medicamentos que apresentam validade reduzida sobretudo os de grande impacto económico, é importante alertar o farmacêutico responsável, para tentar a sua colocação em tempo útil, em Hospital de maiores dimensões, ou com consumo previsível, por forma a evitar desperdícios (13).

O número de artigos cuja validade termina em 4 meses, a taxa de abates de medicamentos (em número ou valor) e o número de intervenções realizadas para evitar a perda de medicamentos como devoluções a fornecedores e alocação a outros Hospitais (em valor) constituem três indicadores de qualidade.

Durante as duas semanas que passei neste setor tive a oportunidade de conferir os prazos de validade para os produtos do armazém 10 que terminavam dentro de 4 meses (06/2020, neste caso). Todos os artigos que apresentavam o prazo de validade anteriormente referido eram marcados com uma etiqueta a dizer “Validade Reduzida” e registados no sistema informático.

2.5. Distribuição

A distribuição é indispensável para que o medicamento depois de armazenado na farmácia chegue a todos os sectores ou serviços que precisem de um reforço de *stock*. O armazém central dos SF distribui medicamentos para os armazéns periféricos e para os diversos serviços clínicos que integram o Hospital, sendo a distribuição feita por requisição eletrónica a partir de um perfil de *stock* pré-definido (sistema clássico), ou por carregamento e troca de carros também com *stock* pré-definido (reposição de stocks nivelados), ou ainda por distribuição semiautomática através de sistema Pyxis™ (10). A distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos para os restantes serviços pode ser ainda do tipo distribuição individual diária em dose unitária e distribuição em ambulatório (14).

2.5.1. Sistema tradicional ou clássico

O sistema de distribuição tradicional baseia-se num *stock* pré-definido para um determinado serviço, previamente estabelecido entre o farmacêutico responsável pela logística, o Enfermeiro-chefe e o diretor do serviço, tendo como referência os perfis de consumo desse mesmo serviço. Através do SGICM, o Enfermeiro-chefe submete um pedido de reposição de *stock*. Uma vez gerada na aplicação informática, a requisição é impressa e aviada pelo técnico de farmácia afecto ao armazém central, ou pelo assistente operacional, sob a supervisão do primeiro. Efetuada a preparação das requisições, o técnico confere a medicação e dá saída da mesma no sistema

informático ou através de PDA, cabendo aos assistentes da farmácia entregar a medicação ao respetivo serviço clínico.

Existe uma calendarização semanal, sendo que as requisições são efetuadas por cada serviço de acordo com os dias da semana que lhes tenham sido atribuídos. Os pedidos de reposição de *stock* gerados até às 14 horas são atendidos no próprio dia; pedidos gerados “*a posteriori*” são atendidos no dia seguinte, ou na segunda-feira seguinte, caso se trate de uma sexta-feira. No entanto, podem ocorrer exceções em situações em que a medicação pedida tenha carácter ou uma necessidade tal que faça com que tenha de ser entregue no próprio dia. Neste caso, um assistente operacional do serviço clínico em questão desloca-se à farmácia hospitalar para fazer o transporte do pedido requisitado (10).

Reclamações efetuadas pelos serviços relacionadas com erros na satisfação de pedidos da distribuição tradicional constituem um dos indicadores de qualidade.

Durante o estágio curricular, tive a oportunidade de auxiliar na preparação da medicação requisitada e assisti por diversas vezes à validação da medicação antes do seu envio para os respetivos serviços clínicos.

2.5.2. Sistema de reposição de níveis de *stock* por carregamento e troca de carros

À semelhança do que acontece na distribuição clássica, a reposição por *stocks* nivelados é realizada com base num *stock* pré-definido em cada serviço, de acordo com as necessidades e o número de doentes atendidos pelo mesmo (3)(9). Este sistema de distribuição garante a acessibilidade imediata ao medicamento.

Os serviços que dispõem destes carros são a Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica, e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) (10).

Cada um destes carros tem uma composição quantitativa e qualitativa fixa que é repostada com a periodicidade estabelecida entre a Farmácia e os serviços clínicos (9). Caso o *stock* pré-definido não esteja completo, dispensa-se a quantidade que falta, imputando os consumos ao serviço em questão por leitura óptica dos códigos de barras existentes nas gavetas do carro com o auxílio do PDA. A reposição dos carros é realizada pelo técnico de farmácia ou pelo assistente operacional sob supervisão do primeiro.

Os serviços da UCI e da UAVC são os únicos que dispõem de dois carros. Quando um carro é repostado, é levado para o respetivo serviço pelo assistente operacional no dia acordado, e trocado por outro, que é trazido de novo para os SF para reposição do *stock*.

Para os restantes serviços, como só existe um carro disponível, quando este é trazido para os SF, é restabelecido o *stock* com a maior brevidade possível, para ser levado novamente para o serviço clínico (14).

Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de auxiliar na reposição qualitativa e quantitativa de *stock* dos carros que depois eram levados para os respetivos serviços e trocados por outros.

2.5.3. Distribuição semiautomática através de sistema Pyxis™

O Pyxis™ existe em quatro serviços clínicos do CHUCB: Urgência Pediátrica; Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD); Urgência Geral e Bloco Operatório. Todos estes sistemas de distribuição semiautomática estão conectados a um computador central localizado no armazém 10, do qual é emitida a listagem para reposição de *stocks*.

O *stock* existente em cada Pyxis™ é definido consoante as necessidades de cada serviço clínico. A sua reposição pelos SF é feita com base na calendarização previamente definida entre o farmacêutico responsável pela logística, o Diretor Médico e Enfermeiro-chefe da unidade, sendo efetuada normalmente para os valores máximos de *stock*, isto é, a reposição é feita de modo a que a quantidade de cada medicamento atinja os valores máximos pré-definidos (15).

O processo de reposição consiste numa transferência dos produtos em falta do armazém central para o respetivo Pyxis™. Só quando um medicamento é retirado do Pyxis™ é que é gerado um consumo/débito pelos enfermeiros e quando este atinge um valor mínimo é feita uma requisição automática que faz surgir o produto na lista de medicamentos a repor. A reposição dos Pyxis™ é da responsabilidade do técnico de farmácia afeto ao armazém 10, que se desloca a cada um dos serviços, à exceção dos estupefacientes e psicotrópicos que são da responsabilidade exclusiva de um farmacêutico afeto ao setor do Ambulatório (10).

Mensalmente, o técnico de farmácia é ainda responsável por verificar os prazos de validade dos medicamentos presentes nestes sistemas semiautomáticos. Tal como acontece na distribuição por carregamento e troca de carros, também no Pyxis™ sempre que haja medicamentos fora de validade, é gerado um consumo por perda de validade que é imputado ao serviço em questão (15).

Em relação ao Pyxis™ é possível reconhecer inúmeras vantagens como é o caso da minimização de erros de medicação, uma vez que a prescrição está associada ao doente, e a otimização da gestão dos medicamentos, porque envolve uma menor intervenção humana tanto em tarefas logísticas como administrativas.

No período de estágio tive a oportunidade de acompanhar a técnica de farmácia nas deslocações aos serviços clínicos e auxiliar na preparação da medicação destinada à distribuição semiautomática e reposição dos Pyxis™ existentes em todas as unidades. Durante o estágio

decorrido no setor de Ambulatório, também pode auxiliar na reposição de estupefacientes e benzodiazepinas através do sistema Pyxis™.

2.5.4. Distribuição a doentes em regime de ambulatório

A cedência de medicamentos em ambiente hospitalar para utilização em regime de ambulatório adquiriu uma elevada importância nos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) (16).

A distribuição em ambulatório tem como vantagens a redução de custos relacionados com o internamento hospitalar, a redução dos riscos inerentes a um internamento e a possibilidade de o doente continuar o tratamento fora do ambiente hospitalar (3).

Este setor está devidamente equipado, seguindo as normas do Manual da Farmácia Hospitalar, possuindo armários, um cofre metálico de dupla fechadura para armazenar os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), um dispensador semiautomático Consis® e dois armários frigoríficos. O Consis® permite uma dispensa rápida e eficiente da medicação, no entanto, o armazenamento não segue o princípio FEFO e não é passível de configurar reembalados (apenas se podem armazenar caixas inteiras e embalagens de grandes dimensões).

Os SF do CHUCB efetuam a dispensa gratuita de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório, provenientes das consultas externas, do Hospital de dia, do internamento no momento da alta (e que necessitam de tratamento de uso exclusivo hospitalar para terminar no domicílio) e ainda, em casos excecionais, a doentes atendidos no serviço de urgência (17).

A distribuição de medicamentos em regime ambulatório resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância em determinadas terapêuticas, necessidade de assegurar a adesão dos doentes à terapêutica e também pelo facto de a comparticipação de certos medicamentos só ser a 100% se forem dispensados pelos SF (3).

As principais patologias legisladas para a cedência de medicamentos, pela FH do CHUCB, são as seguintes: foro oncológico, insuficiência renal crónica, seropositivos (VIH/SIDA), esclerose múltipla, hepatite C, hemofilia, planeamento familiar e artrite reumatoide. É ainda cedida medicação para algumas patologias não legisladas, como hipertensão pulmonar, tuberculose, hepatite B e osteoporose grave.

Podem também ser cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, ao abrigo da Portaria nº 48/2016, de 22 de março. São sujeitos ao regime excecional de comparticipação definido na presente portaria, os medicamentos destinados ao tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas (18).

A dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório é efetuada apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica. Na prescrição têm que constar os seguintes elementos: identificação do doente, identificação do médico prescriptor, data da emissão,

designação dos medicamentos por DCI (denominação comum internacional) ou nome genérico, dose, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar/duração prevista da terapêutica (17).

Geralmente a medicação é cedida para um mês, à exceção da terapêutica VIH em que é dispensada a medicação para dois meses, e do planeamento familiar cuja terapêutica é dispensada para três meses. A medicação pode ser levantada pelo doente até à data da próxima consulta que, por norma, coincide com a validade da receita. Se eventualmente o doente residir a mais de 25 km do hospital ou em caso de ausência do país, pode ser solicitado ao Conselho de Administração a dispensa de medicação por períodos superiores. Caso a terapêutica não seja de valor económico elevado, não é necessária autorização do Conselho de Administração.

No primeiro ato de dispensa deve, idealmente, ser o utente a dirigir-se aos SF. Nas vezes subsequentes os medicamentos podem ser cedidos ao próprio ou ao cuidador. Em qualquer dos casos, quando a dispensa é efetuada, estes devem mostrar a sua identificação (geralmente, cartão de cidadão).

Após validação da prescrição, o farmacêutico prepara e cede a medicação ao doente juntamente com informação verbal, reforçada com pictogramas, e informação escrita, sob a forma de folhetos informativos, elaborados pelos farmacêuticos afetos ao setor do Ambulatório. Nestes folhetos o doente pode consultar, através de uma linguagem simples e compreensível, os seguintes elementos informativos: nome, dosagem e forma farmacêutica do medicamento, via e forma de administração, condições de armazenamento, advertências e precauções a tomar durante a administração, efeitos secundários frequentes que podem surgir e o contacto telefónico dos SF (17). Por forma a assegurar a maior responsabilidade do doente na utilização da sua terapêutica, este deve ser esclarecido sobre o processo de armazenamento no domicílio, notificação de efeitos adversos e consequências do não cumprimento do plano terapêutico ou da não comparência às consultas. Após o correto esclarecimento o doente deve assinar o Termo de Responsabilidade.

Para terapêuticas cujo custo seja superior a 200 euros, é emitido um documento com o custo da medicação dispensada e entregue ao doente, no sentido de promover a adesão à terapêutica e minimizar o desperdício.

Após a dispensa, procede-se ao registo informático da medicação dispensada introduzindo, no processo do doente: o centro de custo, o número de unidades dispensadas e os respetivos lotes. Todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à dispensa.

O farmacêutico deve proceder ao envio para a faturação todo o receituário em que a responsabilidade pelos encargos couber legal ou contratualmente a qualquer subsistema de saúde, empresa seguradora ou outra entidade pública ou privada.

Os farmacêuticos responsáveis por este setor fazem o seguimento farmacoterapêutico de alguns doentes, avaliando desta forma a adesão à terapêutica e controlando também os *stocks*

existentes, garantindo assim a continuidade do tratamento. São monitorizados de forma mais restrita os doentes com terapêutica destinada à esclerose múltipla, VIH, hepatite C, hepatite B, hipertensão pulmonar, biológicos, esclerose lateral amiotrófica, entre outros. Isto permite uma maior vigilância e controlo de patologias crónicas e de fármacos com elevado valor económico e uma gestão controlada dos stocks, de forma a garantir a medicação ao doente no momento do levantamento. Caso seja detetado um doente não aderente, o farmacêutico reporta ao médico prescritor (17).

Semanalmente, é feita a contagem de medicamentos do armazém 20 (armazém do setor de ambulatório). No caso dos MEP, tem de se contabilizar também o *stock* existente no armazém 10.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de acompanhar e participar nas atividades diárias deste setor, tais como: dispensa de medicação, quer a doentes já seguidos no ambulatório quer na primeira dispensa, e reposição de medicamentos no Consis®. Para além destas atividades, fiz a conferência do receituário (no dia seguinte à dispensa) e o registo informático de consumos de hemoderivados e MEP. No caso dos hemoderivados, é gerado um consumo por doente e no caso dos MEP é gerado um consumo por serviço. Também fiquei responsável pelo registo informático, em *Excel*, das datas em que os doentes sujeitos ao seguimento farmacoterapêutico, levantavam a medicação.

Efetuei ainda a contagem semanal de *stocks* do armazém 20 e o *stock* de MEP presente no armazém central. Qualquer regularização de *stock* era registada, constituindo um indicador de qualidade o número de regularizações efetuadas por mês.

Ao longo das duas semanas passadas neste setor também atualizei alguns folhetos informativos (FI) para serem cedidos aos doentes, nomeadamente do sulfato ferroso 329,7 mg (comprimidos de libertação prolongada), tapentadol 100 mg (comprimidos de libertação prolongada) e temozolomida de 5, 20 e 250 mg (cápsulas). A atualização de FI para fornecer ao doente aquando da dispensa constitui outro indicador de qualidade do setor de Ambulatório.

Durante o estágio também tive ainda a possibilidade de assistir a uma sessão de esclarecimentos sobre o Plano de Contingência adotado pelo CHUCB para a infeção pelo novo Coronavírus.

2.5.4.1. Medicamentos sujeitos a controlo especial

O setor de Ambulatório é também responsável pela gestão dos medicamentos sujeitos a circuitos especiais devido às suas características próprias: Hemoderivados e MEP.

Hemoderivados

Os SF do CHUCB efetuam a distribuição de medicamentos hemoderivados para os serviços clínicos do Hospital e para os doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas

externas (19).

A requisição, distribuição e administração de hemoderivados encontra-se regulamentado pelo Despacho n.º 1051/2000, de 14 de Setembro (Diário da República, 2.ª Série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000) (20).

A dispensa de medicamentos derivados do plasma humano para doentes em regime de ambulatório é feita mediante a apresentação da prescrição médica efetuada em impresso próprio para o efeito (17). Este impresso é constituído por duas vias, “Via Farmácia” (que é autocopiativa) e “Via Serviço”.

O farmacêutico que recebe a requisição do hemoderivado confirma o correto preenchimento pelo serviço requisitante dos Quadros A (Identificação do médico prescriptor e do doente) e B (Requisição/Justificação clínica). Após validação, o farmacêutico procede à dispensa do medicamento preenchendo o Quadro C (Registo de distribuição) do referido impresso, no qual regista o lote, laboratório de origem/fornecedor e o certificado de autorização de utilização de lote (CAUL) emitido pelo INFARMED (17).

Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos SF com a identificação do doente e do serviço requisitante. O farmacêutico responsável pela dispensa procede à imputação informática do medicamento hemoderivado fornecido ao serviço clínico requisitante, anotando na “Via Farmácia” o número de registo dessa imputação (19).

A “Via Farmácia” fica arquivada nos SF e a “Via Serviço” é enviada, conjuntamente com a medicação, para o serviço requisitante. O Quadro D, que apenas está presente na “Via Serviço”, é preenchido pelo Enfermeiro responsável pela administração, sendo arquivada no processo clínico do doente.

Caso a dispensa do hemoderivado seja efetuada a um doente em regime de ambulatório (por exemplo: doentes hemofílicos), este tem de assinar o impresso e quer a “Via Farmácia” quer a “Via Serviço” ficam arquivadas nos SF.

Uma vez que estes medicamentos são derivados do plasma humano, existe um risco de contaminação e transmissão de doenças infecciosas aos doentes que necessitam desta terapia. Desta forma, o registo de todos os atos de requisição clínica, distribuição e administração aos doentes, garante a rastreabilidade do medicamento, para eventual investigação de uma relação de causalidade.

Os produtos que não sejam administrados ao doente devem ser devolvidos aos SF num período de 24 horas. Quando isto acontece, o Enfermeiro deve registar no Quadro D da “Via Serviço” a devolução, juntamente com a data e assinatura. O farmacêutico responsável pela receção do hemoderivado procede ao registo informático dessa devolução, anotando na “Via Farmácia” o número de unidades devolvidas e o número de registo dessa devolução (19). Durante a minha passagem por este setor, assisti a uma devolução do hemoderivado Imunoglobulina humana para via Intravenosa, por motivo de falecimento do doente.

Psicotrópicos e Estupefacientes

São considerados MEP todos os fármacos descritos no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro (21).

Todos os movimentos de MEP entre os SF e os serviços clínicos têm de ser efetuados num livro de registos/requisições, designado por “Anexo X”, aprovado pelo INFARMED. As folhas do livro de requisição são autocopiativas, constituídas por original e duplicado (22).

A cedência de MEP é efetuada mediante a apresentação do “Anexo X” que tem que estar devidamente preenchido pelo Enfermeiro responsável pela administração, e assinado pelo diretor do serviço requisitante ou legal substituto. No caso dos MEP e benzodiazepinas que se encontram no Pyxis™, a reposição é efetuada pelos farmacêuticos no próprio serviço clínico consoante o consumo efetuado.

Cada requisição apenas pode conter uma única substância ativa (embora possamos ter diferentes doentes, desde que o MEP seja o mesmo) e deve vir preenchida com a identificação do doente e o respetivo número do processo clínico, dose do medicamento administrado, data da administração e assinatura de quem administrou. Em caso de constituição temporária de *stock* ou em situações de devolução, a identificação do doente é substituída pelo respetivo registo de constituição. No caso de desperdício o “Anexo X” deve ser registado e assinado por dois Enfermeiros.

Após validação e dispensa dos MEP pelo farmacêutico, a requisição é assinada em local próprio por quem cede a medicação e por quem a recebe. O original permanece nos SF e o duplicado acompanha a medicação para o respetivo serviço clínico. O farmacêutico imputa informaticamente os MEP, com registo dos respetivos lotes, e no final é gerado um registo de consumo ao serviço requisitante (22).

No dia seguinte à dispensa, todas as requisições são conferidas por um farmacêutico afeto ao setor de Ambulatório e, trimestralmente, são enviados ao INFARMED todos os movimentos de MEP.

A monitorização do controlo periódico de estupefacientes nos serviços clínicos, a monitorização de não conformidades detetadas na contagem semanal e o encerramento mensal dos registos referentes às requisições de estupefacientes constituem três indicadores de qualidade deste setor.

Neste âmbito participei na dispensa de MEP aos serviços clínicos, que apresentavam as requisições no “Anexo X”, que funciona como reposição da medicação já administrada. Também tive a oportunidade de preencher, sob vigilância farmacêutica, o referido anexo com o lote e quantidade dispensada.

2.6. Análise SWOT

De modo a fazer uma avaliação crítica do estágio curricular em Farmácia Hospitalar no CHUCB realizei uma análise SWOT para assim sistematizar os principais pontos fortes e fracos.

No setor de Aquisição e Logística é de destacar como pontos fortes o sistema informático. A informatização de todas as tarefas desenvolvidas pelos SF é uma mais-valia, pois permite uma rápida articulação entre os diferentes serviços, os médicos, os enfermeiros e os farmacêuticos hospitalares.

A boa organização além de rentabilizar o tempo e reduzir o risco de erros consequentes de má organização, também facilita a receção e integração dos estagiários.

A gestão de *stocks* é feita de forma responsável e controlada de modo a garantir que existam medicamentos e outros produtos farmacêuticos que supram as necessidades do hospital, adequando os fornecimentos pelos laboratórios aos consumos previstos pela Instituição.

A presença da distribuição semiautomática através de Sistema Pyxis™ permite que os SF reponham os medicamentos nos serviços clínicos de acordo com os registos de administração e das quantidades consumidas. Desta forma, deixa de ser necessário que o enfermeiro requisite os medicamentos para a sua reposição. A grande vantagem é o fácil controlo dos *stocks* que é feito informaticamente e a racionalização dos recursos humanos.

Neste setor encontramos uma equipa muito dinâmica que procura promover a sua melhoria contínua e participar em atividades desenvolvidas pelo hospital. Neste contexto, também tive a oportunidade para participar em sessões técnicas. Através destas formações recebi informação que acredito ser importante para a minha prática profissional no futuro.

A explicação de todas as dúvidas que me surgiram ao longo do estágio e a disposição de todo o material necessário para pesquisa e consolidação da informação recebida é um outro ponto forte que importa referir.

Contudo, como ponto fraco destaca-se o sistema informático que muitas vezes apresenta falhas de rede, tornando-se lento. Isto pode provocar algum atraso no desempenho dos colaboradores. Por vezes, os SF enfrentam situações de rutura de *stocks*, o que pode comprometer a dispensa de medicamentos e outros produtos farmacêuticos aos serviços clínicos nos momentos em que estes fazem falta para serem cedidos ou utilizados no doente.

No setor de Ambulatório, é de destacar como ponto forte a boa interação que existe entre a farmácia, os serviços clínicos e o utente.

No momento da dispensa, o farmacêutico desempenha um papel fulcral na informação que é cedida aos doentes. Quando um doente inicia pela primeira vez uma nova terapia, são dadas indicações sobre o uso correto da medicação e possíveis reações adversas que podem surgir. Importa também referir que existe um especial foco para a monitorização e promoção da adesão à terapêutica. A boa comunicação entre os farmacêuticos e o utente e a disponibilidade para o esclarecimento de dúvidas é outro ponto forte deste setor.

Contudo, e apesar de o atendimento para a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório ser realizado em local reservado para o efeito, o espaço não permite um atendimento privado e não possibilita a confidencialidade total da informação prestada ao doente.

3. Farmacotecnia

Presentemente são poucos os medicamentos produzidos nos Hospitais. No entanto, a farmacotecnia continua a ser uma área importante para a preparação de medicamentos, uma vez que a farmacoterapia tende a ser cada vez mais dirigida e individualizada com base nas características do doente (3).

O sector da Farmacotecnia do CHUCB encontra-se dividido em cinco áreas distintas, distribuídas por três espaços físicos: a sala de preparação de formulações estéreis onde se localizam dois sistemas modulares de salas limpas, um destinado à preparação e manipulação de citotóxicos e outro à preparação de bolsas de nutrição parentérica (NP); o laboratório de farmacotecnia que se destina à preparação das formas farmacêuticas não-estéreis e à produção de água purificada; e a sala de reembalagem.

Relativamente aos recursos humanos este sector conta com dois farmacêuticos e um técnico de farmácia.

A preparação de citotóxicos e de bolsas de NP é realizada por farmacêuticos, enquanto que a produção de água purificada, a preparação de manipulados e a reembalagem de medicamentos são, normalmente, realizadas pelo técnico de farmácia sempre com posterior validação de um dos farmacêuticos.

Semanalmente é feita uma contagem do *stock*. O número de regularizações efetuadas tanto no armazém 13 como no armazém 10 respeitantes à farmacotecnia constitui um indicador de qualidade. Durante o período de estágio realizado neste setor, também elaborei a contagem de *stocks* de todos os produtos presentes no armazém 13 (armazém da farmacotecnia), nomeadamente citotóxicos injetáveis, soluções de diluição (soros fisiológicos) e bolsas de NP.

3.1. Preparação de nutrição parentérica e outras preparações estéreis

A NP consiste numa alimentação artificial correspondente às necessidades quotidianas do doente que necessita de um suplemento por via parental quando a via oral for contraindicada, impossível ou insuficiente (como em casos de desnutrição ou má-absorção digestiva) (23).

No CHUCB são utilizadas bolsas de nutrição parentérica *standard*, comercializadas pela Indústria Farmacêutica, constituídas por compartimentos de macronutrientes e eletrólitos. Estes compartimentos estão separados por zonas seladas que se rompem aquando da sua preparação. As bolsas de NP são preparadas mediante prescrição médica e podem ser reconstituídas ou aditivadas, se necessário. Em relação aos aditivos, como por exemplo, vitaminas e oligoelementos, deve-se comprovar a sua compatibilidade antes da aditivação da bolsa, de acordo com a tabela de aditivações máximas permitidas. Antes da sua manipulação, as bolsas podem ser armazenadas à temperatura ambiente com um prazo de validade de 24 meses, sem necessidade de refrigeração.

O setor da Farmacotecnia possui três bolsas distintas de NP disponíveis para prescrição. Estas diferenciam-se quantitativamente na sua composição, aporte calórico e veia de administração. Para este caso, a veia a administrar (central ou periférica) depende sobretudo da osmolaridade que a bolsa apresenta. Se a osmolaridade da mistura for elevada, a administração é feita pela veia central, caso contrário, pode recorrer-se à veia periférica.

Uma das condições necessárias para a produção de bolsas NP é a sua esterilidade, deste modo a sua reconstituição e aditivação é realizada num sistema modular de salas limpas que se encontra dividido em dois espaços: a pré-sala ou antecâmara onde o operador se equipa e efetua a higienização e desinfeção das mãos, e a sala de preparação onde se encontra a câmara de fluxo de ar laminar horizontal, em que se efetua a preparação das bolsas.

A câmara de fluxo de ar laminar horizontal é adequada à preparação asséptica de bolsas para NP. Esta câmara dispõe de um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação. Quando a câmara de fluxo de ar horizontal se encontra em funcionamento existe uma pressão de ar positiva na zona de trabalho, localizada no interior da câmara, que assegura a proteção microbiológica do produto. As pressões e a temperatura da pré-sala e da sala principal devem ser monitorizadas e registadas diariamente. A pressão da pré-sala deverá situar-se entre 1-2 mmH₂O, enquanto na sala principal o valor da pressão deve rondar os 3-4 mmH₂O. Os valores da temperatura deverão ser inferiores a 25°C (24). Ao longo do estágio, colaborei no registo diário destes dois parâmetros para ambas as câmaras (de fluxo de ar laminar horizontal e vertical).

A câmara de fluxo laminar deve ser ligada, pelo menos 30 minutos antes de se iniciar a manipulação, isto para que o fluxo de ar laminar estabilize e que sejam retiradas todas as partículas em suspensão, e deve permanecer ligada cerca de 20 minutos após terminar a preparação para que sejam arrastadas quaisquer partículas que estejam em circulação. Todo o material que seja necessário à elaboração da preparação (bolsa, seringas, ampolas, etc.) dá entrada na sala de preparação através de um *transfer* de dupla porta, de modo a que não seja perturbado o sistema de pressões.

O início do ciclo de preparação das bolsas de NP começa na prescrição, que o farmacêutico valida, confirma a via de administração e velocidade de perfusão. Por defeito, considera-se sempre que a bolsa de NP se destina a perfusão durante 24h, a não ser que o médico dê indicação em contrário.

Para cada preparação deverá ser confirmado que os medicamentos a preparar correspondem aos prescritos e constantes no rótulo. Deverá ainda ser inspecionado a integridade física das embalagens, prazo de validade, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitação e separação de fases (24).

As bolsas são constituídas por três compartimentos separados: glúcidos, aminoácidos e lípidos. O facto de estas bolsas serem tri-compartimentadas, permite uma mistura em segurança, minimizando o risco de erros. São de fácil manuseamento e, além disso, contém portas de aditivação rígidas e auto-vedantes, o que permite reduzir o risco de picadas e gotejamento. Os selos que separam estes nutrientes são frágeis que quebram-se com alguma facilidade. Durante a reconstituição da bolsa, estes selos são quebrados e a mistura é homogeneizada e fica pronta para ser usada. Contudo, devido às características nutricionais individuais de cada doente, podem ainda ser aditivadas com outros suplementos. Os aditivos são opcionais e podem incluir: oligoelementos; vitaminas hidro e lipossolúveis; alanina-glutamina, dependendo da prescrição feita pelo médico. A reconstituição e aditivação das bolsas de NP deve ser feita segundo as indicações fornecidas pelo fabricante.

Após a sua preparação, são identificadas com rótulos que contém a identificação do serviço e do doente; descrição quantitativa e qualitativa dos componentes da bolsa de NP; data de administração; volume total da preparação; ritmo de perfusão; indicação da via de administração (central ou periférica), destacada a cor; data e hora da preparação; prazo de utilização e condições de conservação; e rubrica do operador (24). As bolsas de NP, uma vez que são soluções sensíveis à luz, devem ser envoltas em sacos foto protetores, por forma a garantir a sua estabilidade, e armazenadas no frio até serem transportadas para o serviço correspondente.

Após a mistura dos componentes, as bolsas de administração por veia central têm validade de 6 dias a 2-8°C e de 24 horas à temperatura ambiente enquanto que as bolsas de administração por veia periférica têm um prazo de utilização de 7 dias a 2-8°C e de 48 horas à temperatura ambiente. Contudo, estas características do prazo de utilização dependem sempre das indicações do laboratório produtor.

O material cortante/perfurante deve ser colocado em contentores amarelos de plástico rígido, que quando cheio até ao limite são fechados e colocados em sacos de cor vermelha. O material não cortante e contendo resíduos de substâncias químicas deve ser colocado num saco de cor vermelha, que depois é enviado para incineração. O material de papel e equipamento de proteção individual é colocado em saco preto (lixo doméstico) (24).

Uma vez que as bolsas de NP são misturas extremamente ricas nutricionalmente, o desenvolvimento de microrganismos pode ocorrer facilmente em caso de falha de limpeza e desinfecção. Desta forma, é de extrema importância que haja um controlo microbiológico. Assim, semanalmente é enviada uma amostra, em duplicado, da preparação final (duas seringas contendo 5 mL retirados de uma bolsa de NP) ao laboratório de patologia clínica para controlo da técnica asséptica do manipulador. Quinzenalmente, é feita a monitorização microbiológica da superfície de trabalho, tanto da câmara como da sala limpa (neste caso, mensalmente), através da passagem de zaragatoas em locais de amostragem diferentes, e o controlo microbiológico das “dedadas” das luvas utilizadas pelo manipulador na câmara de fluxo de ar, colocando as dedadas dos cinco dedos tanto da mão direita como da mão esquerda em placas com meio de gelose sangue. Tanto as zaragatoas como as placas são igualmente enviadas ao laboratório para posterior análise. Com uma periodicidade quinzenal, são também colocadas, tanto na câmara como na sala limpa, uma placa com meio de gelose sangue aberta e outra fechada (de controlo) durante aproximadamente 4 horas, para controlo do ar passivo.

Ao longo do estágio pude assistir à recolha de todas as amostras referidas anteriormente, que depois eram enviadas para controlo de qualidade.

A monitorização do ar passivo da câmara de fluxo de ar horizontal, o controlo microbiológico da superfície da câmara horizontal e o controlo microbiológico do produto estéril são três indicadores de qualidade do setor da Farmacotecnia, nomeadamente da preparação de bolsas de NP.

Durante o estágio tive a oportunidade de reconstituir e aditivar (com oligoelementos e multivitaminas) bolsas de NP tanto para administração central como periférica cuja composição se pode consultar no Anexo 3. Além disso, também observei alguns registos de intervenções referentes ao aproveitamento de bolsas de doentes que tinham suspenso o tratamento por ordem do médico. Quando isto acontece, as bolsas são reaproveitadas para um novo doente, caso ainda estejam dentro do prazo de validade.

3.2. Reconstituição de fármacos citotóxicos

O pessoal que manipula citotóxicos está preparado para manipular este tipo de substâncias. É fundamental que tenha conhecimento dos riscos que a manipulação destes agentes comporta, bem como das regras para laborar em condições assépticas.

A câmara de fluxo de ar laminar vertical, classe II, tipo B, adequa-se à preparação de citotóxicos, uma vez que garante a proteção dos preparadores, dos medicamentos e do ambiente. Nesse tipo de câmara é criada uma barreira de ar localizada entre o operador e a área de trabalho, e dispõe de dois filtros HEPA: um filtra o ar que entra na zona de trabalho e outro filtra o ar que é expulso para o exterior (25).

A limpeza e desinfecção diária da câmara de fluxo de ar (vertical e horizontal) é da responsabilidade do assistente operacional, bem como a recolha do lixo citotóxico. A câmara deve permanecer ligada cerca de 30 minutos antes de se iniciar a manipulação, e 20 minutos após a conclusão do trabalho, pelas mesmas razões já apresentadas anteriormente, na preparação de bolsas de NP. Diariamente, também se regista as pressões e a temperatura do sistema modular de salas limpas. A pressão da pré-sala deve ser superior a 1 mmH₂O e menor que o mmH₂O na sala de trabalho, e a temperatura não deverá ultrapassar os 25°C.

A preparação de um citotóxico é sempre precedida de uma prescrição médica que depois é validada pelo farmacêutico responsável. Nesta validação deverá verificar se a terapêutica é a adequada à patologia, o número e dia do ciclo e se as doses são as corretas. Geralmente, a posologia é expressa em função da área de superfície corporal (m²), em função do peso (Kg) e altura do doente (cm) (26).

O processo de preparação de citotóxicos pelos SF inicia-se após telefonema por parte dos enfermeiros do Hospital de Dia a confirmar que o doente pode começar a quimioterapia. A hora da confirmação é registada, visto que o tempo de preparação e entrega de citotóxicos (que não deve ser superior a 2 horas) constitui um indicador de qualidade.

Com o intuito de aumentar a eficácia, utilizam-se associações de citotóxicos em repetidos ciclos, com frequência variável. Estas associações consistem em protocolos terapêuticos de quimioterapia adequadamente validados para cada tipo de cancro. Contudo, são de esperar, dum modo geral, reações adversas que interferem com a qualidade de vida do doente (26). Por esta razão os referidos protocolos são constituídos por uma pré-medicação que visa minimizar estes efeitos adversos.

Para cada citotóxico a preparar é emitido um rótulo onde consta a identificação do serviço e do doente; designação do citotóxico a preparar, dosagem e volume correspondente; designação do solvente e volume do mesmo (quando se aplica); volume total da preparação (citotóxico + solvente); via de administração; tempo de administração; data e hora de preparação; estabilidade após preparação e condições de conservação; rubrica do operador; e designação de medicamento "Citotóxico" a cor vermelha.

Para a manipulação dos citotóxicos devem ser seleccionados todos os medicamentos, soluções de diluição (como cloreto de sódio 0,9% e glucose) e dispositivos médicos (por exemplo, bombas perfusoras) a usar. Para cada um destes materiais deve-se registar o lote, validade e quantidades a utilizar. Nesta fase deverá haver nova confirmação por uma pessoa diferente da que fez a seleção. Deverá ainda ser inspecionado a integridade física das embalagens, prazo de validade, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitação e separação de fases, tal como acontece na preparação das bolsas de NP.

Para a preparação de citotóxicos é necessário que os operadores estejam equipados com vestuário adequado, tal como bata esterilizada, luvas esterilizadas, touca, cobre-pés e máscara bico de pato com filtro P2.

Concluída a preparação, o citotóxico é envolvido em papel de alumínio, cola-se o rótulo previamente preparado e coloca-se a sinalética em função da agressividade tecidual do medicamento (vesicante, irritante ou neutro/não agressivo). De seguida, reembala-se primeiramente os citotóxicos num saco transparente juntamente com a pré-medicação, e secundariamente num saco autoadesivo apropriado para citotóxicos.

Todas as soluções injetáveis de citotóxicos preparadas neste setor estão sujeitas a um circuito especial de distribuição. Neste caso, são enviadas pelo assistente operacional, após a sua preparação, para o serviço correspondente, em maletas herméticas especificamente destinadas para o efeito (25).

Qualquer material utilizado na preparação de citotóxicos é considerado perigoso. O “lixo citotóxico” deve ser tratado de forma adequada, estando sujeito a uma incineração a uma temperatura mínima de 1100°C. O material cortante/perfurante, seringas e frascos de citotóxicos devem ser colocados em contentores de plástico rígido que depois são dispostos em sacos de cor vermelha também para incinerar. O mesmo acontece para o material não cortante, incluindo o material de proteção individual descartável. O material de papel é colocado em saco preto (lixo doméstico). Em caso de derrames acidentais existe um *kit* de emergência para contenção de citotóxicos.

A periodicidade e os métodos com que é feito o controlo microbiológico nas várias áreas da unidade de preparação de citotóxicos realiza-se de igual forma tal como na câmara de fluxo de ar horizontal. A única diferença reside nas amostras que são enviadas para controlo da técnica asséptica. Neste caso, a monitorização microbiológica é feita mensalmente e as amostras não contêm citotóxico. São preparadas dentro da câmara de fluxo de ar vertical duas seringas contendo cada uma 2,5 mL de cloreto de sódio 0,9% + 2,5 mL de água destilada para injetáveis, que depois são enviadas para o laboratório de patologia clínica (25).

O aproveitamento das alíquotas sobrantes dos tratamentos preparados (em valor), a monitorização do ar passivo da câmara de fluxo de ar vertical, o controlo microbiológico da superfície da câmara e do produto estéril são outros indicadores de qualidade deste setor, característicos da manipulação de citotóxicos.

Ao longo do estágio tive a oportunidade de assistir por diversas vezes à manipulação de citotóxicos injetáveis. Também auxiliiei na cedência do material necessário à manipulação, bem como na preparação da pré-medicação para cada doente. Os diversos protocolos a que tive acesso ao longo das duas semanas passadas no setor da farmacotecnia podem ser consultados no Anexo 2. Um caso particular é o Atezolizumab, indicado para o tratamento de cancro do

pulmão de não-pequenas células, que requer autorização pela Comissão de Farmácia e Terapêutica antes de se iniciar o tratamento no doente.

Outras preparações estéreis, que não citotóxicos, e que foram manipulados neste setor foi o Ganciclovir, um antivírico usado no tratamento de infecções causadas por Citomegalovírus em doentes imunocomprometidos, e Alglucosidase alfa, utilizado em adultos e crianças com diagnóstico confirmado da doença de Pompe. As pessoas com doença de Pompe têm baixos níveis de uma enzima denominada glucosidase alfa, importante para controlar os níveis de glicogénio. Assim, este medicamento permite substituir a enzima natural que está em falta (27).

Ao longo das duas semanas passadas neste setor também colaborei na elaboração de uma base de dados informática para o seguimento de doentes, nomeadamente para os serviços de Pneumologia e Quimioterapia (Digestivo).

3.3. Preparação de formas farmacêuticas não estéreis

No CHUCB a preparação dos manipulados não-estéreis está ao cargo de um Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), sendo da competência do farmacêutico supervisionar e validar todo o processo, seguindo as Boas Práticas descritas na Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho (28).

A preparação e dispensa de qualquer medicamento manipulado devem ser precedidas de uma prescrição médica, pedido de um serviço clínico, ou de requisição de outro setor dos SF (como o setor de ambulatório) (29).

Aquando da receção da prescrição médica, o farmacêutico deverá assegurar-se “da segurança do medicamento no que respeita às dosagens das substâncias ativas e à inexistência de incompatibilidades e interações que ponham em causa a ação do medicamento e a segurança do doente” (28).

No laboratório o material a ser usado está segregado, isto é, existe um armário que se encontra dividido em “uso interno” e “uso externo” para o armazenamento do material de laboratório, consoante se destine à preparação de medicamentos manipulados de uso interno ou de uso externo, respetivamente. Existem também gavetas de arrumação que se encontram diferenciadas consoante o tipo de uso. No final da preparação, o material para lavar e secar é igualmente separado conforme seja de uso externo ou uso interno. Deste modo, evita-se o risco de ocorrência de contaminações cruzadas.

A produção de água purificada para manipulados de uso externo também se efetua no laboratório de farmacotecnia. Caso a preparação se destine ao uso interno, utiliza-se água para preparação de injetáveis (água destilada). No entanto, todas as matérias-primas usadas nos manipulados devem de ser de grau farmacopeico, e devem vir acompanhadas de um boletim de análise.

Para cada manipulado tem de elaborar uma ficha de preparação onde conste: a data de preparação; a designação atribuída à preparação a efetuar com indicação da concentração; quantidade a preparar; lote; fórmula, com descrição de todas as matérias-primas a utilizar e respetivas quantidades; material e equipamento; técnica de preparação; ensaios de verificação; material de embalagem, com indicação do número de lote e origem; modelo de rótulo; prazo de utilização e condições de conservação (29).

No rótulo deve constar: identificação da Instituição e dos SF, incluindo o nome do diretor técnico; forma farmacêutica; nome genérico; dosagem; composição; quantidade; via de administração; posologia; data de preparação; prazo de validade atribuído; condições de conservação; número de lote; precauções e cuidados; identificação do doente, se aplicável; indicação “Uso Externo” em fundo vermelho, casos se aplique; e etiqueta “Guardar no frigorífico”, caso seja necessário.

Os manipulados são também identificados com pictogramas, de modo a esclarecer quanto ao grau de toxicidade.

De acordo com as características do medicamento manipulado deverá proceder-se aos ensaios de verificação recomendados e passíveis de realização no laboratório de preparações não estéreis. A verificação das características organolépticas da preparação, como cor e odor, é um ensaio de realização obrigatória. A determinação do valor de pH é obrigatória para todas as formulações passíveis de administração por via oral ou otológica (29).

Após finalizar a preparação, esta deve ser embalada segundo as especificações.

A aferição das balanças é realizada uma vez por mês pelo TSDT e a calibração é efetuada anualmente por uma entidade externa. Para a aferição recorre-se a um conjunto de massas padrão adquiridas comercialmente. De seguida, pesam-se cada uma das massas em triplicado e registam-se os valores, por forma a calcular os desvios de cada peso. Cabe ao farmacêutico validar as pesagens.

Para controlo microbiológico, mensalmente, são enviadas de forma aleatória, três amostras de manipulados para a empresa externa Labfit.

O controlo de qualidade/microbiológico dos manipulados e o registo de qualquer não conformidade na preparação de manipulados constituem indicadores de qualidade.

Durante o estágio, tive a oportunidade de preparar, sob orientação farmacêutica, uma suspensão de nistatina, segundo a ficha de preparação. Como matérias-primas foi utilizado nistatina, lidocaína e uma solução aquosa de bicarbonato de sódio. Este manipulado destina-se ao tratamento de estomatites e deve ser bochechado.

3.4. Reembalagem

Os SF efetuam a reembalagem de medicamentos orais sólidos, como comprimidos e cápsulas, destinados ao sistema de distribuição individual diária em dose unitária e aos doentes em regime de ambulatório. Devem ser reembalados em recipientes adequados, que assegurem estanquicidade, proteção mecânica, proteção da luz e do ar, de modo a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. Este procedimento permite que se possa administrar ao doente a dose prescrita pelo médico, assegurando uma identificação completa e fácil do medicamento, em recipiente pronto a administrar, sem necessidade de manipulações (30).

A máquina semiautomática de reembalagem (MSAR) pode ser utilizada para comprimidos fotossensíveis (inteiros ou fracionados), devido à coloração amarelada da manga que confere proteção à luz, cápsulas de medicamentos citotóxicos e comprimidos citotóxicos (inteiros). A máquina automática de reembalagem (FDS) aplica-se aos comprimidos inteiros e cápsulas que contém substâncias ativas não citotóxicas e não fotossensíveis. O fracionamento de formas farmacêuticas orais sólidas fracionadas pode também ser realizado na FDS. Além disso, esta máquina permite uma preparação mais rápida da medicação individual diária em dose unitária. De referir que em nenhuma destas máquinas se efetua a reembalagem de medicamentos termolábeis.

O fracionamento de formas farmacêuticas orais sólidas só é permitido quando este processo não altera as características do medicamento, nomeadamente as características farmacocinéticas e de libertação da substância ativa. Neste caso, ao rótulo de cada uma das frações reembaladas é acrescentado um pictograma identificativo do tipo de fração (meio, terço ou quarto), associado às cores do semáforo.

Os medicamentos a reembalar são selecionados tendo em atenção o respetivo lote, de modo a não misturar lotes durante o processo. Apenas um único princípio ativo e um único lote é reembalado de cada vez.

Na MSAR, a libertação de um lote de reembalagem deve ser precedida da validação pelo farmacêutico responsável pela área. A validação contempla a verificação integral da manga do medicamento reembalado, bem como todos os elementos que constam no rótulo (substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, dosagem, lote, validade e número de unidades reembaladas). Qualquer não conformidade na reembalagem deve ser registada, consistindo este num indicador de qualidade.

O processo de enchimento da FDS é validado pelo farmacêutico. Neste processo de validação, tem de se verificar o medicamento introduzido, número de unidades colocadas na cassete e validade atribuída (geralmente 6 meses). Qualquer não conformidade detetada na inserção de dados para carregamento da FDS, na manga da FDS ou na reembalagem constituem três indicadores de qualidade.

Durante o estágio, tive a oportunidade de efetuar esta validação, conferindo os medicamentos que eram reembalados pela FDS. Relativamente ao funcionamento desta máquina, também colaborei no desblisteramento e fracionamento dos comprimidos de ondansetrom, uma vez que iria ser feita a reembalagem de metades.

3.5. Análise SWOT

No setor da Farmacotecnia, encontramos uma equipa dinâmica e organizada que se preocupa em obter o máximo desempenho.

Um outro ponto forte é a minimização dos desperdícios, tentando-se utilizar todo o material que possa ser reaproveitado. A manipulação das preparações estéreis é feita em concordância com todas as regras de higiene e segurança, quer para o medicamento, quer para o operador. Além disso, são feitos vários controlos de qualidade por forma a garantir, de forma inequívoca, a assepsia das preparações.

A oportunidade de os estagiários prepararem bolsas de NP e preparações não-estéreis, sob supervisão farmacêutica, também é um ponto a destacar.

O facto de os SF possuírem máquinas semiautomáticas distintas para a reembalagem permite diminuir os riscos de contaminação de medicamentos, reduzir os erros de administração e o tempo dedicado à preparação e seleção de medicamentos. Por outro lado, contribui para uma maior rapidez e segurança na preparação da dose individual diária em dose unitária, auxiliando no envio do medicamento correto, na qualidade e quantidades certas, para o cumprimento da prescrição médica.

A FDS atribui automaticamente a validade de 6 meses, contados a partir da data de enchimento, a não ser que o medicamento apresente um prazo de validade inferior. Isto é uma boa prática, pois a redução da validade pode-se justificar pelo facto de a embalagem original ser violada e as condições de conservação serem alteradas.

Contudo, como ponto fraco destaca-se o sistema informático que muitas vezes apresenta falhas de rede, provocando algum atraso no desempenho dos colaboradores.

Não há dupla verificação do material necessário à manipulação, mas a falta de recursos humanos pode justificar este fator.

Os comprimidos são fracionados com recurso ao bisturi, o que faz com que possa haver problemas de estabilidade, além de que as partes fracionadas poderão não ser equitativas após reembalamento.

4. Farmacovigilância

Em Portugal, o Sistema Nacional de Farmacovigilância foi criado em 1992, sendo o INFARMED a entidade responsável pelo seu acompanhamento, coordenação e aplicação (3).

No âmbito da farmacovigilância ativa, a fim de detetar e notificar reações adversas medicamentosas (RAM), o CHUCB tem em vista a monitorização de determinados fármacos, tanto os que são introduzidos de novo no Guia Farmacoterapêutico do Hospital, como os que carecem de monitorização adicional, ou seja, que estão identificados através do símbolo de um triângulo preto invertido.

Perante a suspeita de RAM, os farmacêuticos devem preencher o respetivo formulário de notificação do Sistema Nacional de Farmacovigilância e proceder ao seu envio para o INFARMED (9). O setor de Ambulatório do CHUCB possui também um ficheiro próprio em *Excel* para a recolha da informação principal da RAM, do doente e do notificador, que depois é enviada ao Núcleo de Farmacovigilância da Beira Interior, face a um protocolo previamente aprovado entre ambas as entidades.

Os fármacos selecionados pelo setor de Ambulatório para Farmacovigilância ativa são: alectinib, cabozantinib, adalimumab (biossimilar), palbociclib, ocrelizumab, ponatinib e benralizumab.

5. Intervenção farmacêutica e cedência de informação

No âmbito dos cuidados de saúde a prestar ao doente, o farmacêutico deve ser responsável pela cedência de informação e aconselhamento personalizados, de modo a promover uma boa adesão do doente à terapêutica (3).

Esta atividade compreende a informação verbal e escrita e destina-se a ser transmitida, por exemplo, aos doentes em regime de ambulatório. Deve-se ter conta aspetos como a forma correta de tomar os medicamentos, como reconhecer os efeitos adversos, como atuar se estes efeitos adversos surgirem e qual a atitude a tomar se for esquecida uma toma. Os folhetos informativos que são entregues ao doente no momento da dispensa da medicação, devem ser escritos numa linguagem simples e acessível ao público em geral e destinam-se a reforçar os aspetos práticos relacionados com a toma e conservação dos medicamentos e a alertar para os efeitos secundários que podem ocorrer com maior frequência (31).

No CHUCB, a intervenção farmacêutica é transversal a todos os setores. Neste sentido, são identificadas situações que precisam de resolução, a fim de maximizar o efeito da terapêutica farmacológica, minimizando as RAM e os custos associados à medicação. Assim, qualquer intervenção feita pelo farmacêutico deve ser registada numa aplicação (“Registo de Intervenções

Farmacêuticas”) destinada ao efeito, anotando-se qual o problema identificado bem como a resolução do mesmo e, se possível, o impacto económico associado.

6. Conclusão

O estágio em FH constituiu um período de grande aprendizagem, permitindo acompanhar todas as tarefas desempenhadas pelo farmacêutico hospitalar em diferentes setores.

Com este estágio adquiri uma visão geral do funcionamento dos SF e da importância do farmacêutico que desempenha um papel decisivo e essencial no circuito do medicamento.

Para concluir, este foi um percurso enriquecedor que superou as expectativas graças à disponibilidade demonstrada pela equipa de profissionais que integra os SF do CHUCB.

7. Referências bibliográficas

1. Conselho do Colégio de Especialidade em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Man Boas Práticas Farmácia Hosp. 2018;1-75.
2. POLÍTICA DA QUALIDADE - Centro Hospitalar Cova da Beira [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <http://www.chcbeira.pt/?cix=570&ixf=seccao&lang=1>
3. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. Ministério da Saúde. 2005;69.
4. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Medicamentos disponíveis para uso no CHCB Introdução / Exclusão de medicamentos / outros produtos de saúde no Formulário Interno. 2017;1-4.
5. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde. 2019;1-3.
6. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. 2010;1-4.
7. Infarmed. Circular Informativa N.º 174/CD/100.20.200. Pedidos de Autorização de Utilização Excepcional (AUE). 2018;1-2.
8. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Conferência de medicamentos outros produtos farmacêuticos entrados Serviços Farmacêuticos. 2014;1-5.
9. Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar. Manual Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Ordem dos Farm. 1999;111.
10. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno:

- Armazenamento e Distribuição. 2010;1-7.
11. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Conferência de medicamentos/outras produtos de saúde entrados nos Serviços Farmacêuticos. 2017;1-4.
 12. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento interno: Normas e sinalética de segurança para medicamentos. 2019;01:1-4.
 13. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. 2010;1-5.
 14. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. 2010;1-6.
 15. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Distribuição Semi-Automática (PYXIS™). 2010;1-5.
 16. INFARMED. Circular Normativa N.º 01/CD/2012. Procedimentos de cedência de medicamentos no ambulatório hospitalar [Internet]. 2012 [citado 2 de Março de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Procedimentos+de+cedência+de+medicamentos+no+ambulatório+hospitalar/f82c9f45-6f63-47c2-900d-1f5dbff74765?version=1.2>
 17. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Dispensa de medicamentos em ambulatório. 2019;1-10.
 18. DRE. Portaria nº 48/2016, 2016-03-22 [Internet]. [citado 2 de Março de 2020]. Disponível em: https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p_auth=VXXe2Bfc
 19. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Circuito de medicamentos hemoderivados. 2016;1-6.
 20. INFARMED IP. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Legis Farm Compil [Internet]. 2000;1(1):1-4. Disponível em: https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despach_o_1051-2000.pdf
 21. Decreto-Lei 15/93, 1993-01-22 - DRE [Internet]. [citado 19 de Março de 2020]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/585178/details/normal?l=1>
 22. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Circuito de estupefacientes e psicotrópicos. 2019;1-5.
 23. Cernevit - Summary of Product Characteristics (SmPC) - (emc) [Internet]. [citado 18 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1806/smpe>
 24. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Operativo: Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos. 2019;24.
 25. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Operativo: Normas para

- a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos. 2019;1–25.
26. Infarmed, Ministério da Saúde. Formulário Nacional de Medicamentos. Prontuário Ter. 2012;499–518.
 27. EMA. ANEXO I RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO [Internet]. [citado 20 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/myozyme-epar-product-information_pt.pdf
 28. INFARMED - Gabinete Jurídico e Contencioso. Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho [Internet]. 2004 [citado 25 de Fevereiro de 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
 29. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Operativo: Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis. 2019;1–17.
 30. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Operativo: Normas para a embalagem de medicamentos orais sólidos. 2017;1–10.
 31. Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira E. Procedimento Interno: Processo de informação de medicamentos. 2016;1–7.

Capítulo 3: Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

A Farmácia Comunitária (FC), dada a sua acessibilidade à população, é uma das portas de entrada no sistema de saúde, que se caracteriza pela prestação de cuidados de saúde primários.

Numa prática que é cada vez mais centrada no doente, a integração e articulação de todos os serviços, funções e responsabilidades do farmacêutico remete para o conceito de Cuidados Farmacêuticos e constitui uma abordagem adequada para ir ao encontro das necessidades dos doentes relacionadas com medicamentos. Os Cuidados Farmacêuticos englobam um conjunto de processos clínicos tais como a cedência, a indicação e a revisão da terapêutica, a educação para a saúde, a farmacovigilância, o seguimento farmacoterapêutico e a promoção do uso racional do medicamento (1).

O farmacêutico comunitário tem assim um papel determinante no aconselhamento e fornecimento de toda a informação necessária ao utente de forma a promover o correto uso dos medicamentos, minimizando os riscos e a elevada morbi-mortalidade associada aos mesmos.

O presente relatório pretende ilustrar toda a minha experiência adquirida durante o estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizado entre 27 de abril e 31 de julho, na Farmácia Matias Pereira.

2. Farmácia Matias Pereira

2.1. Localização e caracterização exterior

A Farmácia Matias Pereira localiza-se na Avenida Principal, 82 R/C, em Mões, pertencente ao concelho de Castro Daire, distrito de Viseu. Esta vila e freguesia possui pouco mais de 2100 habitantes, sendo a maioria população idosa. Este facto faz com que os utentes da farmácia apresentem diversas e concomitantes patologias, que devem ser seguidos e acompanhados do ponto de vista farmacoterapêutico. A presença de um Posto Médico na vila de Mões e a sua proximidade geográfica com a farmácia facilita a prestação de cuidados a esta população que, pelas suas características demográficas e económicas, tem mais dificuldade em se deslocar até à Unidade de Saúde Familiar (USF) de Castro Daire.

Relativamente à sua caracterização exterior, e tal como preconizado no artigo 28.º do Decreto Lei nº 307/2007, de 31 de Agosto (2), a Farmácia Matias Pereira encontra-se identificada, de forma visível, pela cruz verde representativa das farmácias e com uma placa exterior com o

nome da farmácia e da Diretora Técnica (DT), permitindo aos utentes identificar facilmente a sua localização. No exterior, em local próprio, está também afixado o horário de funcionamento bem como a informação das farmácias do município em regime de serviço permanente.

A porta principal da farmácia é dotada de um guarda-vento que permite resguardar os doentes do contacto direto com o exterior enquanto se encontram na sala de espera. Além disso, possui também uma rampa de acesso, garantindo a acessibilidade de todos os potenciais utentes, incluindo os cidadãos portadores de deficiência motora, satisfazendo assim as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF) (1). Além disso, a sua fachada está também identificada com o símbolo das Farmácias Portuguesas.

2.2. Horário de funcionamento

A Farmácia Matias Pereira encontra-se aberta ao público de segunda a sexta-feira das 9h30 às 19h00 com interrupção para almoço entre as 12h30 e as 14h00, e aos sábados das 9h30 às 13h. Aos domingos e feriados a farmácia encontra-se encerrada. Assim, e de acordo com o previsto no n.º1 e na alínea c) do n.º2 do artigo 57.º-A do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias cujo valor de faturação ao Serviço Nacional de Saúde (SNS) seja igual ou inferior a 60 % do valor da faturação média anual por farmácia ao SNS, no ano civil anterior, podem beneficiar de uma redução do horário de funcionamento (2), não estando abrangidas pelo período de funcionamento semanal mínimo de 44 horas, tal como descrito no n.º1 do artigo 2.º da Portaria n.º 277/2012, de 12 de Setembro (3). Neste caso, e tendo em conta o n.º4 do artigo 2.º desta mesma Portaria, o período de funcionamento semanal passa a ser de 40 horas (3).

2.3. Instalações

A Farmácia Matias Pereira dispõe das cinco divisões obrigatórias estabelecidas pelo n.º3 do artigo 2.º da Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, nomeadamente a sala de atendimento ao público, o armazém, o laboratório, as instalações sanitárias e o gabinete de atendimento personalizado, que cumprem de igual modo as áreas mínimas estipuladas pelo mesmo artigo (4).

A farmácia encontra-se bem iluminada e ventilada, com um ambiente favorável à comunicação com os utentes. O espaço promove não só segurança como também acessibilidade e comodidade aos utentes.

Na zona de atendimento, onde se presta informações e apoio ao utente, encontra-se um balcão equipado com dois computadores e dois leitores óticos, uma impressora de talões e códigos de barras, uma caixa-registadora e um terminal multibanco. Apesar da existência de um só balcão, o afastamento entre os dois pontos de atendimentos garante privacidade para com o doente. No balcão encontramos um espaço para reservar produtos que ficaram em falta num determinado atendimento. Estes produtos são devidamente identificados, prontos a ser entregues ao utente.

No espaço do utente, existem bancos para que estes possam sentar-se enquanto aguardam pelo atendimento propriamente dito. Para além disso, este espaço encontra-se equipado com uma balança para a determinação de peso e altura. Produtos de dermocosmética, higiene dentária, produtos capilares e puericultura encontram-se disponíveis em expositores específicos. Nesta zona existe ainda, em local bem visível e acessível a todos, um contentor do programa ValorMed, onde os utentes poderão colocar as embalagens e os medicamentos fora de uso.

Na parte posterior da farmácia, restrita ao público, encontra-se uma bancada de trabalho com computador, impressora e leitor ótico, onde se processa toda a gestão de encomendas, faturação, devoluções e outras tarefas informáticas; um pequeno escritório, equipado com uma secretária, impressora e diversos armários de arrumação com toda a documentação pertencente à biblioteca da farmácia; um armazém onde são acondicionados todo o tipo de medicamentos que sejam encomendados em maior quantidade bem como os medicamentos de uso veterinário (MUV), e um frigorífico para medicamentos que necessitam de ser conservados entre os 2°C e os 8°C, como insulinas, alguns colírios e vacinas.

Atrás do balcão, mas visível ao público, estão presentes diversas vitrines nas quais os medicamentos estão arrumados por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI) ou marca comercial, por ordem de dosagem e separados pela forma farmacêutica. Existem ainda diversos produtos que se encontram armazenados em vitrines específicas, como cremes, pomadas, géis, suplementos alimentares, pastilhas para chupar, efervescentes, supositórios, ginecológicos, colírios, inaladores, medicamentos de aplicação auricular, emplastos, ampolas, injetáveis e soluções orais. Nas gavetas, estão guardados o material de penso, xaropes, tiras para medição da glicémia, lancetas, preservativos, testes de gravidez e antissépticos.

O gabinete de atendimento personalizado, com acesso direto à área de atendimento, proporciona maior conforto e privacidade ao doente. Este gabinete está equipado com uma secretária, dois bancos e uma maca, material de primeiros socorros e material de apoio à administração de injetáveis. Aqui realiza-se a medição da pressão arterial (PA) e a determinação de parâmetros bioquímicos, como a glicémia, colesterol total e triglicéridos. Nesta área existem tabelas da Direção-Geral da Saúde (DGS) com os valores padrão dos parâmetros bioquímicos medidos na farmácia e cartões de registo desses mesmos parâmetros, promovendo a realização de *check-ups* de saúde periódicos e um acompanhamento contínuo.

No interior da farmácia existem outros elementos visíveis aos utentes, como a placa com o nome da DT, a placa atendimento prioritário às pessoas com deficiência ou incapacidade, pessoas idosas, grávidas e pessoas com crianças ao colo, a placa proibido fumar, a informação sobre a existência de livro de reclamações e informação da existência de sistemas de vigilância. Estão também afixados os vários serviços farmacêuticos adicionais prestados na farmácia e o respetivo preço bem como a disponibilização da Revista Saúde e do Catálogo de Pontos para os utentes levarem consigo.

Embora atualmente não seja utilizado para a preparação de manipulados, o laboratório é dotado de todo o material estipulado por lei. A lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados encontra-se na Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro (5). O laboratório dispõe ainda de uma bancada, um lavatório e um exaustor para a eliminação de eventuais gases e fumos. Neste local está também disponível toda a documentação necessária à preparação de manipulados, incluindo a Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, folhas de registo de manipulados e do cálculo dos preços. Todas as superfícies de trabalho são lisas e de fácil limpeza.

Dada a situação atual da pandemia por Covid-19, foi adotado um plano de contingência, através da introdução de um acrílico em cada ponto de atendimento, uso obrigatório de máscara e desinfeção recorrente das mãos. A limpeza e higienização da farmácia passou a ser realizada diariamente e o atendimento foi restrito a um público mais reduzido.

2.4. Recursos Humanos

A Farmácia Matias Pereira é dotada de uma equipa dinâmica, com bastante eficácia, competência e experiência naquilo que são as suas funções. É constituída por poucos elementos, mas que têm como maior objetivo garantir o bem-estar e a saúde de todos os utentes. O quadro farmacêutico contém apenas uma farmacêutica (e DT) e no quadro não farmacêutico está inserido um técnico de farmácia. Ambos os colaboradores estão devidamente identificados mediante o uso de um cartão com o respetivo nome e título profissional. Além disso, conta também com uma auxiliar de limpeza de forma a garantir condições de higiene em todas as instalações.

É notável a relação de familiaridade e de confiança que existe com os utentes, que se destacam pela sua simpatia e humildade. A fidelidade a esta farmácia bem como o deslocamento frequente à mesma, permite um acompanhamento personalizado com uma relação utente-profissional de saúde muito próxima.

A Farmácia Matias Pereira dispensa da obrigatoriedade de um segundo farmacêutico previsto no nº1 do artigo 23.º do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto, pelo mesmo motivo de poder beneficiar de uma redução do horário de funcionamento, já referido anteriormente (2).

De acordo com o nº1 do artigo 21.º do Decreto-Lei 307/2007, de 31 de agosto, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, compete à DT, essencialmente, assumir a responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, verificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica, assegurar o cumprimento dos princípios e deveres previstos na legislação que regulamenta a mesma, garantir que os medicamentos e demais produtos são fornecidos em bom estado de conservação, garantir que a farmácia se encontra em condições de adequada higiene e segurança, assegurar que a farmácia

dispõe de um aprovisionamento suficiente de medicamentos e zelar para que o pessoal que trabalha na farmácia mantenha, em permanência, o asseio e a higiene (2).

Para além destas responsabilidades, a DT, enquanto farmacêutica, deve também garantir a prestação de esclarecimentos aos utentes sobre o modo de utilização dos medicamentos, promover o uso racional do medicamento e assegurar que os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) só são dispensados aos utentes que a não apresentem em casos de força maior, devidamente justificados (2).

Durante o meu período de estágio auxiliei, sob orientação, em tarefas diárias, como: atendimento; receção, conferência e acondicionamento de encomendas; preparação da medicação para diversas instituições; e gestão de encomendas. Também participei em menor expressão em atividades como gestão de *stocks* e controlo de validades; marcação de exames; e conferência de receituário.

3. Sistema informático

O sistema informático adotado pela Farmácia Matias Pereira é o Sifarma 2000, um *software* desenvolvido pela Glintt. É utilizado em todo o circuito do medicamento, desde a gestão de *stocks*, ao atendimento e, por fim, à faturação. Desta forma, este sistema dispõe de múltiplas de funcionalidades que são essenciais no dia-a-dia de qualquer farmácia.

De entre as tarefas principais destacam-se o Atendimento, Gestão e Receção de Encomendas, Gestão de Lotes por Faturar, Gestão de Utes e Gestão de Produtos. Assim, o *software* permite efetuar a seleção de produtos e fornecedores, gestão de *stocks* e prazos de validade, criar propostas de encomendas diárias com base no *stock* mínimo e máximo pré-definido, criar/editar fichas de produtos, impressão de códigos de barras, devoluções e quebras de produtos, consulta de vendas e respetiva edição/anulação caso se pretenda, consulta da caixa, receituário, fecho do dia, faturação, entre outras. A área de atendimento permite a dispensa de produtos sem receita médica, com receita médica ou em suspensão, criar uma ficha personalizada para o utente e aceder a todo o histórico do doente, incluindo os medicamentos que adquiriu na presente farmácia. No ato do atendimento, o programa permite ainda a consulta da informação científica de cada medicamento, nomeadamente, indicações terapêuticas, posologia, contraindicações, efeitos adversos, composição quantitativa e qualitativa e interações com outros medicamentos.

O Sifarma 2000 é, portanto, uma boa ferramenta de apoio à atividade farmacêutica, tornando todos os processos mais rápidos.

Durante o estágio tive a oportunidade de lidar diariamente com este sistema informático o que me permitiu conhecer na prática grande parte das potencialidades acima descritas, familiarizando-me com o modo de operação da maioria delas.

4. Informação e documentação científica

Segundo o Manual de BPF, as fontes consideradas de acesso obrigatório no momento da cedência de medicamentos são o Prontuário Terapêutico e o Resumo das Características dos Medicamentos (RCM) (1). Para além destas duas fontes de informação científica, segundo o artigo 37.º do Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, as farmácias devem dispor nas suas instalações da Farmacopeia Portuguesa e de outros documentos indicados pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), como o Formulário Galénico Português (2).

Desta forma, a Farmácia Matias Pereira dispõe de todas as publicações referidas, nomeadamente o Prontuário Terapêutico, a Farmacopeia Portuguesa e o Formulário Galénico Português. Além disso, caso seja necessário, o *software* Sifarma 2000 tem a opção de consulta de "Informação Científica", que permite o acesso ao RCM, constituindo um auxílio e uma segurança para os colaboradores da farmácia.

5. Medicamentos e outros produtos de saúde

5.1. Definição/caraterização de diferentes produtos de saúde disponíveis na farmácia

A Farmácia Matias Pereira tem a seu dispor, para além de medicamentos de uso humano, sujeitos ou não a receita médica, genéricos ou de marca comercial, produtos fitoterapêuticos, suplementos alimentares e dietéticos, produtos de dermocosmética, dispositivos médicos e medicamentos e produtos de uso veterinário.

De acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, o medicamento é “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (6).

Um medicamento genérico tem a “mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e cuja bio equivalência com o medicamento de referência haja sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados”.

Substâncias psicotrópicas e estupefacientes exercem a sua ação sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), no entanto podem conduzir a tolerância e dependência física e psíquica, encontrando-se, por isso, sujeitos a um controlo especial. Desta forma, estas substâncias são controladas e regidas pelo Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro, e só podem ser dispensadas pelo

farmacêutico mediante a apresentação de receita médica. De acordo com o artigo 72.º do referido Decreto-Lei, consideram-se estupefacientes todas as substâncias ou preparações compreendidas nas tabelas I-A e III, e psicotrópicos as compreendidas nas tabelas II-B, II-C e IV (7).

Um preparado oficial consiste num “medicamento preparado segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina (...), destinado a ser dispensado diretamente aos doentes”. Uma fórmula magistral constitui “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina (...), segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” (6).

Ao longo do estágio, tive a oportunidade de contactar com este tipo de medicamentos e produtos farmacêuticos tendo noção da diferença entre eles. Assim, armazenei e dispensei não só medicamentos em geral (ex: Concor®) como também medicamentos genéricos (ex: Bisoprolol), psicotrópicos e estupefacientes (ex: Palexia®), produtos dietéticos (ex: Fortimel®), produtos de dermocosmética (ex: gama Avène®), de higiene dentária (ex: Paradontax®), dispositivos médicos (ex: pensos) e medicamentos de uso veterinário (ex: Frontline®).

5.2. Sistemas de classificação

Os três sistemas de classificação mais utilizados em farmácia comunitária são: a Classificação Anatomical Therapeutic Chemical (Sistema ATC), a Classificação Farmacoterapêutica e a Classificação por Forma Farmacêutica.

No sistema de classificação ATC, adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), as substâncias ativas são classificadas numa hierarquia com cinco níveis diferentes, dependendo do órgão ou sistema anatómico sobre o qual exercem efeito e das suas propriedades químicas, terapêuticas e farmacológicas (8). O sistema informático Sifarma 2000 inclui este sistema de classificação, auxiliando na necessidade de esclarecimento de dúvidas.

Por outro lado, a Classificação Farmacoterapêutica dos medicamentos é uma classificação que se impõe para a identificação dos fármacos de acordo com as suas indicações terapêuticas para que são aprovados e autorizados (9). O Prontuário Terapêutico é feito de acordo com esta classificação.

Por fim, a Classificação baseada na Forma Farmacêutica do produto final organiza os medicamentos de acordo com o “estado final que as substâncias ativas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias, a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado” (6). Este tipo de classificação é utilizado pela Farmacopeia Portuguesa.

6. Aprovisionamento e armazenamento

O aprovisionamento e a gestão de *stocks* são duas tarefas importantes que, quando bem-sucedidas, contribuem para um bom funcionamento e organização de uma farmácia. Deve existir um equilíbrio entre a quantidade de produtos indispensáveis para satisfazer as necessidades dos utentes, tendo em conta também a procura e a sazonalidade desses produtos, e a capacidade económica da farmácia e o uso racional do espaço disponível.

O *stock* pode ser definido, então, como a quantidade de um determinado produto armazenado que se encontra imediatamente disponível para o utente.

Na Farmácia Matias Pereira o aprovisionamento e todas as tarefas a ele inerentes são feitos com o auxílio do programa informático Sifarma 2000.

6.1. Realização de encomendas e seleção de fornecedores

A seleção dos distribuidores depende de vários fatores, nomeadamente no que respeita à parte financeira (preços praticados, descontos concedidos, bonificações, facilidades de pagamento) e à qualidade do serviço (disponibilidade dos produtos, número de entregas diárias, facilidade nas devoluções ou o acesso a produtos rateados). Este processo é de extrema importância, uma vez que assume um papel significativo na gestão da farmácia.

A Farmácia Matias Pereira tem como fornecedores diários a OCP Portugal (principal distribuidor) e a Alliance Healthcare. Cada um dos fornecedores possui diferentes horários para a entrega dos produtos encomendados.

A realização de encomendas é feita sobretudo aos distribuidores grossistas ou diretamente aos laboratórios.

Numa farmácia são realizados vários pedidos de encomenda, que podem ser de diferentes tipos: “diária”, “manual” ou “instantânea”.

As encomendas diárias são efetuadas duas vezes por dia (final da manhã e final da tarde) para o fornecedor pré-estabelecido. Estas são geradas automaticamente pelo Sifarma 2000, com base nos *stocks* mínimos e máximos previamente definido para cada produto disponível na farmácia. Sempre que o *stock* de um produto fique abaixo ou igual ao *stock* mínimo, o sistema sugere um ponto de encomenda, gerando assim uma pré-encomenda com o número de unidades necessários para atingir o *stock* máximo. Posteriormente, é possível editar o ponto de encomenda, alterando para mais ou menos unidades em relação ao número gerado, antes de o aprovar e enviar aos respetivos fornecedores. Para os artigos que não se pretenda encomendar, tanto o *stock* mínimo como o *stock* máximo são colocados a zero.

Por norma, as encomendas instantâneas são efetuadas durante o contexto de um atendimento, em que é pedido um produto específico que a farmácia não dispõe no momento. Geralmente,

estas encomendas são feitas diretamente no Sifarma, acedendo à ficha do produto. Caso esteja disponível informa-se o utente da data e hora prevista da chegada desse produto e associa-se a respetiva encomenda ao nome do utente, através da criação de uma reserva (paga ou não paga). Sempre que uma encomenda é efetuada fora do Sifarma 2000, seja por telefone, pelo *site* da Alliance ou pelo *gadget* da OCP, é necessário na receção criar-se uma encomenda manual no sistema (Gestão de Encomendas), inserindo o produto, o fornecedor e a quantidade encomendada, para posteriormente se dar entrada no *software*. Encomendas por telefone são, sobretudo, realizadas diretamente ao fornecedor para se obter produtos rateados ou esgotados.

Relativamente às encomendas diretas, estas são efetuadas diretamente aos laboratórios (Teva®, Ratiopharm®, Aurobindo®, Generis®, Mepha®, Tecnilor®, Tetrafarma®, etc.) de forma a tentar ter maiores vantagens financeiras. Estas encomendas estão associadas a um prazo de entrega maior, e normalmente, são realizadas no início do mês para produtos que possuem uma maior procura.

Durante o estágio tive a oportunidade de realizar encomendas diárias, com base na proposta do Sifarma 2000, bem como criar encomendas manuais para depois as rececionar e armazenar. Na prática do atendimento ao público, sempre que necessário efetuava também encomendas instantâneas para reservar o medicamento ou outro produto ao respetivo utente, que se encontrava indisponível no momento.

Adicionalmente, tive a oportunidade de realizar encomendas por “via verde” para medicamentos rateados e passíveis deste tipo de encomenda. Geralmente, procedia-se à “via verde” para pedir produtos urgentes, e sempre na presença de uma receita médica. Entre os medicamentos dos quais tive a oportunidade de contactar neste tipo de encomenda salientam-se: Eliquis®, Jardiance®, Lovenox® e Trajenta®.

6.2. Receção e conferência de encomendas

A Farmácia Matias Pereira recebe encomendas duas vezes por dia. O transporte é feito em banheiras dentro dos quais estão os medicamentos ou produtos acompanhados da respetiva fatura/guia de remessa, em duplicado.

A receção das encomendas é feita através do Sifarma 2000. Em primeiro lugar, é necessário seleccionar a encomenda a rececionar e inserir o número da fatura e o preço total líquido. De seguida, todos os produtos são registados através da leitura ótica do código de barras impresso em cada embalagem ou através da inserção manual do mesmo código.

No final, é importante confirmar se a quantidade de produto recebida é a mesma que a quantidade faturada. Deve-se igualmente verificar a validade de cada embalagem, sendo que se for rececionado um produto cujo *stock* se encontra a zero, esta é alterada no sistema. Para cada artigo compara-se também o preço de venda à farmácia (PVF) e, caso se verifique alguma discrepância entre o valor apresentado no sistema e na fatura, deve-se proceder à sua correção.

Verifica-se ainda o estado de conservação das embalagens, os bônus (caso se aplique), e, adicionalmente, no caso dos produtos de venda livre, conferência das respetivas margens de lucro.

Quando se receciona um artigo pela primeira vez é necessário criar uma ficha do produto, com a designação do mesmo, condições de conservação, local de arrumação e as quantidades de *stock* mínimo e máximo.

No final da receção, confere-se se o valor líquido total calculado é efetivamente igual ou semelhante ao valor líquido total faturado.

Se na encomenda existirem artigos não enviados, dá-se a indicação de que estão esgotados e envia-se essa informação para o INFARMED. Regularmente, e através da Gestão de Encomendas, acede-se à lista de produtos esgotados para ver a sua disponibilidade nos diferentes distribuidores.

Todos os produtos que requerem refrigeração são transportados em caixas térmicas, colocadas dentro das banheiras, devidamente identificadas e com cor diferente. A conferência da encomenda inicia-se então por estes produtos, por forma a poderem ser colocados no frigorífico o mais rapidamente possível e assim garantir a sua estabilidade.

No caso de a encomenda incluir psicotrópicos, estupefacientes ou benzodiazepinas, é enviado juntamente com esta um documento que comprova a sua requisição que deve ser arquivado na farmácia por um período mínimo de 3 anos.

Durante o estágio realizei com bastante frequência a receção de encomendas. Esta tarefa permitiu o contato com os produtos disponíveis na farmácia e permitiu também associar alguns nomes comerciais ao princípio ativo.

6.3. Marcação de preços

No caso dos MSRM e dos MNSRM participados, o regime de preços é fixado por decreto-lei, tal como preconizado no artigo 103.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto (6). Para estes medicamentos o preço de venda ao público (PVP) encontra-se previamente estabelecido pelo INFARMED e vem já impresso na própria embalagem, correspondendo ao preço máximo de venda ao público autorizado.

No entanto, existem MNSRM e outros produtos de venda livre cujo PVP não está inscrito na cartonagem. Para estes casos, estão estipuladas margens legais de lucro, sendo o preço (PVP) atribuído pela farmácia no momento da receção das encomendas, tendo em conta o preço de aquisição (PVF) e a margem de lucro. As etiquetas são depois impressas e coladas nas respetivas embalagens.

6.4. Armazenamento

Após a receção das encomendas, é necessário acondicionar todos os produtos nos respetivos locais.

Os medicamentos são, então, armazenados por ordem alfabética do princípio ativo, nome comercial ou laboratório e da maior para a menor dosagem, tendo atenção à validade dos mesmos, sendo que os produtos com menor validade são armazenados de maneira a saírem em primeiro lugar (princípio FEFO: “First Expire, First Out”). Os medicamentos que necessitem de frio são armazenados antes de todos os outros.

Qualquer medicamento encomendado para um utente específico é guardado numa prateleira à parte, na zona de atendimento, enquanto aguarda o levantamento por parte do mesmo.

Aquando da receção, procedia também ao armazenamento das respetivas encomendas, o que permitiu auxiliar o atendimento ao público, pois tornava-se mais fácil saber a localização de cada medicamento e produto.

6.5. Controlo de prazos de validade

No final de cada mês, é impressa uma listagem dos medicamentos e produtos registados no sistema informático cujo prazo de validade termine nos 3 meses seguintes. Posteriormente, confirmam-se os prazos de validade dos artigos que constam na listagem e procede-se à sua correção informaticamente, caso não correspondam com a validade inscrita na embalagem.

Os produtos que expiram dentro de 3 meses são avaliados quanto à sua capacidade de escoamento, caso contrário, serão devolvidos juntamente com uma nota de devolução ao fornecedor, que emite uma nota de crédito ou procede à troca dos mesmos.

Durante o estágio pude observar estas listagens e auxiliar no controlo de prazos de validade correspondentes ao mês de julho e agosto de 2020.

6.6. Controlo da temperatura e humidade

De acordo com o Manual de BPF, devem ser garantidas todas as condições para uma correta conservação dos medicamentos e outros produtos de saúde (1). Desta forma, deve-se ter em conta as condições de armazenamento, tal como a temperatura (inferior a 25°C) e humidade (inferior a 65%), de forma a privilegiar o bom estado de conservação dos produtos. É igualmente importante manter o espaço ventilado e iluminado. Os produtos que necessitem de estar conservados entre 2°C e 8°C são armazenados no frigorífico.

Para controlo da temperatura e humidade são feitas monitorizações periódicas. A Farmácia Matias Pereira dispõe de três termohigrómetros colocados em pontos específicos da farmácia (frigorífico, armazém e área de atendimento). Semanalmente, são descarregados os registos de

valores de cada aparelho para o computador e analisados os respetivos gráficos. Estes documentos são depois impressos e guardados na farmácia. Caso exista algum desvio dos valores para fora dos intervalos delineados, é apresentada uma justificação, sempre que a causa seja presumivelmente conhecida, e as medidas implementadas para a correção desse mesmo desvio.

6.7. Devoluções

Os produtos podem ser devolvidos devido a diversas razões, como por exemplo: fim do prazo de validade, embalagens danificadas, produtos que não foram encomendados, ou retirada de determinados lotes de um medicamento.

Para se proceder à devolução de um determinado medicamento ou outro produto de saúde, recorre-se ao sistema informático através da Gestão de Devoluções, e emite-se uma nota de devolução. Neste documento deve-se identificar o fornecedor responsável pela recolha, a data e a hora do início do transporte, e o motivo da devolução. Os produtos são identificados através da leitura ótica.

A nota de devolução é impressa em triplicado, sendo que duas cópias acompanham o produto que se pretende devolver e a terceira fica arquivada na farmácia até à regularização, geralmente através de uma nota de crédito ou troca pelo mesmo produto.

Caso a devolução não seja aceite ou algum produto seja danificado na farmácia, o respetivo valor entra para as “quebras” da contabilidade anual da farmácia.

7. Interação farmacêutico-utente- medicamento

7.1. Princípios éticos e interação com o utente

“O exercício da atividade farmacêutica tem como objetivo essencial a pessoa do doente.” Este é o princípio geral do Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Como deveres para com a profissão, “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral”, promovendo sempre “o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança”. O farmacêutico, sendo ele um agente de saúde, “deve ter sempre presente o elevado grau de responsabilidade que nele se encerra e o dever ético de a exercer com a maior diligência, zelo e competência”. De acordo com este Código Deontológico, os farmacêuticos são também “obrigados ao sigilo profissional relativo a todos os factos de que tenham conhecimento no exercício da sua profissão” (10).

Muitas das vezes, a farmácia é o local de primeira escolha quando se pretende resolver determinados problemas de saúde, especialmente patologias caracterizadas por sintomas ligeiros.

Compete ao farmacêutico promover o uso racional dos medicamentos, fornecendo ao doente informação acerca dos mesmos, nomeadamente indicações terapêuticas, posologia, modo de administração, contraindicações, possíveis interações medicamentosas, precauções de utilização, efeitos indesejáveis, reações adversas e condições de conservação. Sempre que possível devem ser recomendadas medidas não farmacológicas, complementares à terapêutica medicamentosa.

Apesar de se verificar um conhecimento crescente por parte da população em relação a terapêuticas instituídas, a existência de doentes polimedicados, idosos e com baixo nível de escolaridade ainda é uma realidade muito presente. Desta forma, qualquer esclarecimento deve ser adaptado à idade do doente, ao seu nível cultural e socioeconómico. Muitas vezes para além da informação verbal, sempre que necessário é prestada informação escrita, na cartonagem de cada medicamento dispensado.

Na Farmácia Matias Pereira, sendo esta uma farmácia muito acolhedora e com um espírito familiar, criam-se laços que aumentam a confiança do utente para com o profissional de saúde. É notório o cuidado e o empenho que todos os profissionais demonstram em conhecer os seus utentes e em tratá-los pelo nome, criando uma relação muito próxima com eles.

7.2. Farmacovigilância

A Farmacovigilância é, por definição, a atividade de saúde pública que tem por objetivo a identificação, quantificação, avaliação e prevenção dos riscos associados ao uso dos medicamentos em comercialização, permitindo o seguimento dos possíveis efeitos adversos dos medicamentos (1).

Sempre que seja detetada uma reação adversa a um medicamento (RAM), esta deverá ser comunicada através do preenchimento de um formulário próprio a enviar às autoridades de saúde (1).

Importa referir que, para além dos profissionais de saúde, qualquer pessoa pode e deve notificar RAMs, mesmo as que já estão descritas, através do Portal RAM, disponível *online* no *site* do INFARMED.

O farmacêutico tem o dever de comunicar com celeridade as suspeitas de reações adversas de que tenha conhecimento e que possam ter sido causadas pelos medicamentos (1).

A notificação de RAMs permite uma monitorização e uma avaliação contínua dos medicamentos em comercialização e da sua segurança, contribuindo para a atualização dos RCMs e dos Folhetos Informativos (FIs).

Durante o meu estágio não surgiu, no âmbito do contato com o doente, a suspeita de uma RAM, e desta forma não colaborei nem assisti a uma notificação de reação adversa.

7.3. VALORMED

A VALORMED, criada em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso. Este tipo de resíduos tem que ser considerado como um resíduo especial e, por isso, deve ser recolhido seletivamente e sob controlo para depois ser processado em locais de tratamento adequados (11).

A Farmácia Matias Pereira é aderente ao programa da VALORMED, existindo um contentor na zona de atendimento para a recolha de resíduos de medicamentos ou de embalagens vazias. Após o contentor estar cheio, este é selado e recolhido por um dos distribuidores da farmácia para depois ser transportado para um Centro de Triagem, onde o papel, cartão, plástico e vidro separados seguem para reciclagem e os restantes resíduos seguem para uma incineração segura (12).

Durante o período de estágio, pude observar que os utentes eram bastante aderentes a este sistema de recolha, sendo frequentemente entregues medicamentos para serem remetidos ao contentor VALORMED. Também me foi cedida a oportunidade de desempenhar o procedimento associado ao encaminhamento do contentor ao VALORMED.

7.4. Cartão Farmácias Portuguesas e Revista Saúde

A Farmácia Matias Pereira é uma das farmácias aderentes ao Programa Saúde. Com o Cartão Farmácias Portuguesas, todas as compras que o utente realizar em produtos de saúde e bem-estar, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e serviços farmacêuticos, valem pontos que podem ser trocados diretamente por produtos constantes no Catálogo de Pontos ou podem ser transformados em vales de dinheiro que podem ser utilizados para pagar a conta da farmácia (13).

Durante o meu estágio colaborei neste programa tendo, sobretudo, rebatido pontos e utilizando vales através do cartão.

A revista Saúde é publicada mensalmente e não apresenta qualquer custo para o utente, estando disponível no balcão de atendimento sempre que este a solicite. Nesta revista também é possível encontrar alguns vales de descontos que poderão ser utilizados mediante a apresentação do cartão Farmácias Portuguesas.

8. Dispensa de medicamentos

A dispensa de medicamentos ao utente representa a atividade central do farmacêutico em FC. Esta atividade é definida, segundo o Manual de BPF, como o ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação

farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos (1).

8.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

A maioria dos medicamentos dispensados na Farmácia Matias Pereira são MSRM. Tal como contemplado no artigo 114.º do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto, estes medicamentos são assim classificados pelo facto de poderem constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam ou quando utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam, por conterem alguma substância cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar, ou por se destinarem a ser administrados por via parentérica (6).

A dispensa deste tipo de medicamentos é feita mediante apresentação de uma prescrição médica, sendo que esta prescrição pode compreender duas formas: receita eletrónica materializada e receita eletrónica desmaterializada. Adicionalmente, e de forma excecional, podem ser efetuadas prescrições manuais nas situações apresentadas no artigo 8.º da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho: falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescriptor, prescrição ao domicílio, máximo de 40 receitas por mês (14).

Independentemente do tipo de receita, a prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a indicação da respetiva DCI da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, apresentação (número de unidades por embalagem), quantidade e posologia.

Aquando da dispensa, o utente deve ser informado sobre o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo. A farmácia tem de obrigatoriamente ter disponível para venda três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogéneo, devendo ser dispensado o de menor preço, salvo se for outra a opção do utente (14).

No entanto, existem situações em que a prescrição pode ser feita por denominação comercial do medicamento, por marca ou indicação do nome do titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em vez da respetiva DCI, nos seguintes casos: quando os medicamentos não dispõem de medicamentos genéricos participados, quando é insuscetível a substituição do medicamento prescrito, ou em casos especiais, devidamente justificados pelo prescriptor (medicamento com margem terapêutica estreita, reação adversa previamente reportada ao INFARMED, continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias) (14). Sempre que exista uma destas exceções técnicas, estas devem estar mencionadas na receita.

A receita eletrónica materializada resulta da impressão da prescrição médica efetuada por meios eletrónicos. A leitura pela via informática requer a leitura ótica dos códigos impressos na receita.

Por outro lado, a receita eletrónica desmaterializada, também designada de receita sem papel, é acessível e interpretável por meio de equipamento eletrónico, geralmente através de uma mensagem no telemóvel que contém o número da receita, o código de acesso e dispensa e o código de direito de opção. Neste caso, o utente pode adquirir o guia de tratamento no ato da consulta, seja em formato papel ou através de correio eletrónico. Este guia, além de registar informações sobre a toma de medicação, apresenta, também, os dados necessários à dispensa dos medicamentos na farmácia (15).

Algumas das vantagens associadas às receitas eletrónicas, mais especificamente às receitas eletrónicas desmaterializadas, passam pela possibilidade de prescrição, em simultâneo, de diferentes tipologias de medicamentos. Todos os produtos de saúde prescritos são incluídos num único receituário e, no ato da dispensa, o utente poderá optar por aviar todos os produtos prescritos, ou apenas parte deles, sendo possível levantar os restantes em diferentes estabelecimentos e em datas distintas. Além disso, a desmaterialização da receita assenta num processo mais eficaz e seguro de controlo de emissão e dispensa (15).

A prescrição manual consiste num documento pré-impresso que é preenchido manualmente pelo médico prescriptor. A validação deste tipo de prescrição implica um maior tempo de atendimento na medida em que se deve verificar os seguintes elementos: vinheta identificativa do prescriptor; identificação da especialidade médica, se aplicável; identificação do local de prescrição; identificação da exceção que justifica a utilização da receita manual; nome e número nacional do utente e, sempre que aplicável, o número de beneficiário; entidade financeira responsável; regime especial de comparticipação de medicamentos, representado pelas siglas «R» (pensionista abrangido pelo regime especial de comparticipação) e/ou «O» (utente abrangido por um regime especial de comparticipação de medicamentos em função de patologia, com menção ao despacho que consagra o respetivo regime), se aplicável; identificação do medicamento (através de DCI ou marca comercial quando justificado, forma farmacêutica, dosagem, posologia, apresentação e número de embalagens); data da prescrição; e assinatura do prescriptor (16) (14).

Numa receita manual é necessária a impressão no verso dos respetivos códigos identificadores assim como as assinaturas do utente e do responsável pela dispensa, a data e o carimbo da farmácia, por forma a comprovar a dispensa efetuada. Este processo também se aplica às receitas materializadas (14). Neste caso, o impresso é dividido em duas partes: uma que corresponde à receita médica propriamente dita (onde é impresso no verso a informação do ato de dispensa e que fica na farmácia), e outra que corresponde ao guia de tratamento que segue com o utente. No final, as receitas são separadas por organismo.

Um dos problemas associados às receitas manuais é a dificuldade na interpretação da caligrafia do médico prescriptor. Na ausência de especificação do número de unidades por embalagem, deve-se dispensar sempre a embalagem mais pequena disponível.

Em cada receita eletrónica materializada ou manual, podem ser prescritos até 4 medicamentos ou produtos de saúde distintos, num total de 4 embalagens por receita, sendo que, no máximo, apenas podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento ou produto. Nas receitas desmaterializadas, cada linha de prescrição pode conter no máximo 2 embalagens, se se tratar de um tratamento de curta duração. Em caso de tratamentos prolongados, podem ser prescritos no máximo 6 embalagens por medicamento. Para qualquer tipo de receita, se os medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária, podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento (14) .

De uma maneira geral, as receitas materializada e manual, bem como cada linha de prescrição da receita desmaterializada, têm uma validade de 30 dias após à data de emissão. Em relação às receitas eletrónicas é possível a prescrição de medicamentos para tratamentos prolongados. A receita materializada pode ser renovável, contendo até 3 vias, que vigoram por 6 meses. Cada linha da receita desmaterializada vigora também por 6 meses, no caso de coexistir com outros medicamentos, com um limite máximo de 6 embalagens por receita (14). As receitas desmaterializadas, tal como as receitas manuais, não são renováveis.

Embora os MSRM devam ser dispensados apenas mediante a apresentação de uma receita médica, existem situações em que é possível selecionar uma “venda suspensa” para utentes que necessitem da medicação, sobretudo doentes crónicos com história clínica conhecida, mas que, por algum motivo, não tenham a receita presente. Nestes casos, os doentes devem trazer a receita posteriormente, a fim de regularizar a venda. Por vezes também são feitas vendas a crédito, quando o utente não efetua o pagamento da medicação que levantou, ficando essa situação registada no sistema informático até que seja regularizada. A venda suspensa e a crédito conjuga as características das duas anteriores.

Após a validação da receita, procede-se à dispensa da medicação através da leitura do código de barras. Este processo é feito com o auxílio do Sifarma 2000, atribuindo-se o regime de comparticipação e ainda a portaria, caso se apliquem. Após a finalização da venda, é impressa a fatura que depois é entregue ao utente.

No ato da dispensa, é também importante estabelecer um diálogo com o utente com o objetivo de conhecer a sua história clínica, por forma a aconselhá-lo no sentido de tirar o melhor proveito da sua medicação. Em caso de dúvida, deve-se contactar o médico prescriptor.

Ao longo do estágio, as receitas desmaterializadas revelaram-se, sem dúvida, ser o modelo de prescrição mais frequente na farmácia, visto que este tipo de prescrição adquiriu carácter obrigatório para todo o Sistema Nacional de Saúde (SNS) desde 2016. Maioritariamente, estas receitas eram apresentadas em formato papel (correspondente ao guia de tratamento), embora, devido ao plano de contingência para o Coronavírus, a apresentação da receita através de meios eletrónicos também tenha ocorrido com bastante frequência. Para as receitas em formato papel, a leitura pela via informática era feita através da leitura ótica dos códigos impressos na receita.

Caso fossem entregues por SMS, era necessário introduzir manualmente os códigos contidos na mensagem para se aceder à respetiva receita.

Na presença de uma receita manual, torna-se fulcral a validação de todos os elementos. Neste caso, para se proceder à dispensa da medicação, era necessário introduzir os medicamentos no sistema, através da sua leitura ótica, pela mesma ordem que apareciam na receita. Posteriormente, adicionava-se o plano de comparticipação correspondente, seguida da leitura do número da receita bem como da vinheta do médico prescriptor e local de prescrição. No final, eram impressos os códigos no verso da receita e solicitava-se a assinatura por parte do utente.

No caso da dispensa de MSRM em urgência, designado de venda suspensa, eram cedidos sobretudo medicamentos para o controlo de doenças crónicas, como hipertensão arterial, diabetes, entre outras.

8.2. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) diferem no seu protocolo de dispensa. Durante o estágio, tive a oportunidade de dispensar alguns MEPs, sendo o mais comum o tapentadol (Palexia® retard), um analgésico forte que pertence à classe dos opióides, indicado no tratamento da dor crónica intensa em adultos.

Durante a dispensa deste tipo de medicamentos, o sistema informático requer o preenchimento de um conjunto de dados. Nesta situação, a farmácia procede ao registo da seguinte informação: identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, data de nascimento, morada, número e data de validade do cartão de cidadão ou similar (14).

No caso de o utente já ter ficha na farmácia, os dados pessoais normalmente já se encontram preenchidos, no entanto deve-se sempre proceder à verificação dos mesmos. De forma igualmente automática, o nome do médico prescriptor e respetivo número mecanográfico são assumidos pelo sistema no momento da leitura ótica dos códigos da receita eletrónica.

No final, o talão de venda correspondente ao MEP dispensado fica arquivado na farmácia. Mensalmente, são enviados ao INFARMED todos os dados das dispensas respeitantes ao mês anterior (MEPs e informações do adquirente) para controlo de receituário, uma vez que este tipo de medicamentos está sujeito a um controlo rigoroso, dadas as particularidades destas substâncias e os atos ilícitos associados. Anualmente enviam-se também a lista de entradas e saídas dos MEPs, bem como das benzodiazepinas, à mesma entidade reguladora.

As requisições enviadas pelos distribuidores aquando da receção de MEPs pela farmácia devem ser guardadas, juntamente com os talões de venda, por um período mínimo de 3 anos.

8.3. Regimes de comparticipação

A maioria dos MSRM são comparticipados, ou seja, uma percentagem do PVP do medicamento é suportada pelo Estado (Serviço Nacional de Saúde, SNS) ou por outro subsistema específico.

Deste modo, o Estado estabelece que a comparticipação dos medicamentos do regime geral é realizada através da sua divisão em quatro escalões, consoante a classificação farmacoterapêutica: escalão A (comparticipação de 90%), escalão B (comparticipação de 69%), escalão C (comparticipação de 37%) e escalão D (comparticipação de 15%) (17)(18).

Para além do regime geral, existe ainda o regime especial que prevê dois tipos de comparticipação: em função dos beneficiários (ex: pensionistas), que são contemplados com uma comparticipação adicional, e em função das patologias ou de grupos especiais de utentes, que beneficiam de uma comparticipação superior (ex: doença de Alzheimer) ou mesmo total (ex: doentes ostomizados). Para os pensionistas, a comparticipação do Estado no preço dos medicamentos integrados no escalão A é acrescida de 5% e nos escalões B, C e D é acrescida de 15% (17). No caso de patologias específicas, a sua comparticipação requer obrigatoriamente a menção do diploma legal ou portaria na respetiva receita.

No decorrer do estágio, lidei com diferentes organismos de comparticipação. A grande maioria das comparticipações eram abrangidas pelo SNS, tanto em regime geral (plano 01), como em regimes excecionais/especiais, entre eles o plano 45 (regime geral de comparticipação, para medicamentos sujeitos a Portaria e/ou Despacho associado), o plano 46 (trabalhador migrante), o plano 48 (associado a pensionistas), o plano 49 (regime especial de comparticipação, para medicamentos sujeitos a Portaria e/ou Despacho associado), o plano D.S. (referente a produtos abrangidos pelo Protocolo da Diabetes) e o plano D.O. (para produtos destinados a doentes ostomizados).

No caso das receitas materializadas os planos existentes são o 99x (quando não existe erros de validação) e o 98x (quando existem erros de validação). Nas receitas desmaterializadas existem o plano 97x (quando não há erros de validação) e o plano 96x (quando há erros de validação).

Além destes, existem ainda sistemas complementares, que participam parte do valor do medicamento, em adição ao que já é comparticipado pelo SNS, como é o caso da SAVIDA (regime de comparticipação de antigos trabalhadores da EDP). Nestas situações, o sistema informático emite um documento comprovativo do plano de comparticipação associado que deve ser assinado pelo utente e enviado ao organismo complementar.

8.4. Protocolo da Diabetes

A Farmácia Matias Pereira está abrangida pelo Programa de Controlo da Diabetes, sendo que os produtos destinados ao autocontrolo desta doença estão abrangidos por um protocolo especial.

De acordo com a Portaria nº 364/2010, de 13 de junho, encontram-se abrangidas por um regime de comparticipação do Estado no custo de aquisição, as tiras-teste para determinação de glicemia, as agulhas, seringas e lancetas destinadas ao controlo da diabetes dos utentes do SNS e subsistemas públicos. Esta comparticipação é de 85% do PVP das tiras-teste e 100% das agulhas, seringas e lancetas sendo que para efeitos de inclusão no regime de comparticipações estes produtos estão sujeitos a um preço máximo de venda ao público (19)(18).

8.5. Preparação e dispensa de medicação para instituições

A Farmácia Matias Pereira colabora com a Santa Casa da Misericórdia de Castro Daire, tendo sido acordado em articulação com as restantes farmácias do concelho (5 no total) a cedência de medicação para este local. A farmácia dispensa mensalmente os medicamentos para a instituição de forma rotativa.

Além disso, a farmácia é também responsável pela preparação e dispensa da medicação para o Centro Social da Paróquia de Mões, Assocrel (Associação de Solidariedade Social, Cultural e Recreativa de Lamas), Associação Portas P´ra Vida, de Lamego, e Centro Social Paroquial de Várzea da Serra.

Ao longo do estágio, preparei e dispensei a medicação para as diversas instituições.

8.6. Dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias

O Ministério da Saúde autorizou o fornecimento de medicamentos dispensados pelas farmácias hospitalares em regime de ambulatório, a pedido do utente, através das FC ou da entrega ao domicílio (20).

Embora esta medida seja de carácter excecional e temporário, dado o contexto atual de pandemia por Covid-19, permite que os doentes poupem deslocações para levantarem a medicação no hospital, além de ser um serviço prestado gratuitamente pelas farmácias. Desta forma, também se contribui para a proteção dos utentes que necessitem desses medicamentos e dos cidadãos em situação de maior vulnerabilidade, minimizando o risco de exposição em ambiente hospitalar.

Durante o estágio, tive a oportunidade de contactar com este novo serviço, através da dispensa de medicamentos hospitalares em FC, solicitado pelo próprio doente.

9. Automedicação

A automedicação consiste na utilização de MNSRM por iniciativa própria, de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde (1)(21).

Embora a utilização de MNSRM na automedicação seja uma prática integrante do sistema de saúde, esta encontra-se limitada a situações clínicas bem definidas, regulamentadas pelo Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto (21).

Desta forma, a cedência de medicamentos em indicação farmacêutica constitui um ato profissional de grande responsabilidade, em que o principal objetivo é aliviar ou resolver um problema de saúde de carácter não grave, auto-limitante, de curta duração e que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do doente (1).

Contudo, existem casos de especial atenção, como mulheres grávidas ou a amamentar e lactentes, em que se deve ter em consideração a segurança dos medicamentos. Nestes casos, a automedicação não é recomendada, devendo-se encaminhar o doente para uma consulta médica. O mesmo acontece quando o profissional de saúde está perante um quadro clínico associado a uma patologia grave.

Uma vez que o estágio decorreu durante a Primavera/Verão, a maior parte das situações com as quais tive contacto estavam relacionadas com o alívio sintomático de rinites sazonais, picadas de insetos, queimaduras solares e, ainda, proteção solar. Deparei-me ainda com casos de diarreia e obstipação, dores de garganta, tosse seca ou com expetoração, gengivites, dores musculares, pirose, pequenas afeções cutâneas, odontalgias, micoses, cefaleias, irritação ocular e conjuntivite alérgica.

10. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

10.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

De acordo com a definição legal, um produto cosmético destina-se a ser colocado em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, cuja finalidade é, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais (22,23).

Dada a panóplia de marcas e produtos disponíveis no mercado, é fundamental o seu conhecimento por parte do farmacêutico, por forma a fornecer um aconselhamento adequado, em função da situação e das necessidades do utente. Deste modo, é importante distinguir uma situação meramente estética de uma situação que implique uma avaliação por parte de um dermatologista.

A nível de dermocossmética, as principais gamas exploradas pela farmácia são a Avène® e a Isdin®, para cuidados da pele, a ATL®, a Oleoban® e a Barral®, para a hidratação corporal, e a Klorane Capilar®, destinada a cuidados capilares. Para além destas duas linhas, também

existem produtos da Bioderma®, Ducray®, Mustela®, Cerave®, La Roche Posay®, Neutrogena®, Vichy® e Uriage®.

Em relação aos produtos de higiene dentária, a Farmácia Matias Pereira possui pastas dentífricas, fixadores de próteses, escovas dos dentes e colutórios. A farmácia opta por possuir produtos principalmente da marca Elygium®, Paradontax®, Corega® e Hextril®.

A Lactacyd® e a Saugella® são as marcas eleitas para a higiene íntima, por serem os da preferência dos utentes.

10.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os produtos dietéticos para alimentação especial constituem uma categoria de géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial. Por este motivo são sujeitos a processamento ou formulação especial, com vista a satisfazer as necessidades nutricionais de pacientes e para consumo sob supervisão médica, destinando-se à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos (24).

Ao longo do estágio contactei com alguns destes produtos, nomeadamente o Fortimel®, uma gama da marca Nutricia®, utilizado para satisfazer necessidades nutricionais de doentes com malnutrição, e Pku Anamix®, indicado para a satisfação das necessidades nutricionais de lactentes e crianças com fenilcetonúria, uma doença hereditária do metabolismo das proteínas, que leva à acumulação de fenilalanina no sangue, devido ao défice da enzima que a metaboliza.

10.3. Produtos dietéticos infantis

A OMS recomenda amamentação exclusiva durante os primeiros seis meses de vida uma vez que o leite materno é o alimento ideal para um recém-nascido. Além de ter todos os nutrientes essenciais para o crescimento e desenvolvimento saudável do bebé, fornece ainda anticorpos que ajudam a proteger a criança das doenças infantis comuns (25).

Contudo, existem casos em que o leite materno não é suficiente para nutrir o bebé, sendo necessário recorrer a produtos dietéticos infantis.

A Farmácia Matias Pereira possui algumas marcas de leites de fórmula, como Aptamil Confort®, para ajudar na gestão dietética da obstipação e cólicas dos bebés, Novalac® e Nan®. Também existem produtos de alimentação infantil, como as papas para preparação com leite ou com água, nomeadamente da Nutribén®.

10.4. Fitoterapia e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

A fitoterapia baseia-se na ação natural das plantas com fins terapêuticos, que utiliza substâncias ativas derivadas de plantas e/ou preparações à base de plantas (6).

Na farmácia, apesar de os produtos fitoterápicos serem pouco solicitados pelos utentes, estão disponíveis produtos destinados essencialmente ao tratamento de perturbações gastrointestinais, como Bekunis® Chá e Midro® Chá, para obstipação. Além destes, a farmácia tem também disponível Fitos® Chá e Blédina® Chá de Funcho.

Os suplementos nutricionais destinam-se a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico (26).

Por serem de origem natural, estes suplementos podem ser tomados como inofensivos, no entanto, estes produtos além de poderem interagir com outros medicamentos podem igualmente atingir níveis tóxicos. Geralmente, os efeitos dos suplementos não são imediatos e, além disso, não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado.

Dentro desta categoria, a maior parte dos suplementos alimentares dispensados incidiam em produtos para emagrecer, como Lipobloc®, para situações de fadiga e cansaço, como Magnesium-Ok®, para contribuir para o bem-estar físico e mental, como Tonus Vit Tecnilor®, para situações de deficiência vitamínica, como por exemplo, Viterra®, Mix Vit®, MT Vita® e Mix Vitaminas Tecnilor®, para reforçar a memória e a concentração, como Memo Tecnilor®, para problemas articulares, como Movi Artrose Tecnilor®, para contribuir para o bom funcionamento intestinal, como Fibro Tecnilor®, e para a sensação de pernas cansadas, como Veno Plus Tecnilor®.

10.5. Medicamentos de uso veterinário

Um medicamento veterinário é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (27). Esta definição é muito semelhante aquela que é empregue para medicamentos de uso humano.

Estes medicamentos estão também identificados na sua embalagem pela inscrição “Uso Veterinário” em fundo verde, e encontram-se armazenados em espaço distinto no armazém.

Os medicamentos de uso veterinário mais solicitados incluem desparasitantes tópicos (Frontline® e Advantix®), desparasitantes gastrointestinais (Tenil Vet®, Strongid Gatos® e SP

Vermes®) e antibióticos (Terraminica®). Assim, no ato da sua dispensa é necessário ter em consideração o animal em causa e o respetivo peso, transmitindo o modo de utilização ou aplicação do medicamento em causa. Além destes, tive ainda contacto com um produto destinado ao tratamento de manifestações crónicas de dermatite atópica em cães, o Atopica®, cuja substância ativa é ciclosporina.

10.6. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, (...) cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; controlo da conceção” (28).

Para a classificação dos dispositivos médicos considera-se o fim a que se destinam e o meio através do qual é alcançado o principal efeito pretendido. Critérios como, os potenciais riscos inerentes à utilização do dispositivo, bem como a duração do contacto do dispositivo com o corpo humano; a invasibilidade no corpo humano e a anatomia afetada pelo uso do dispositivo, permitem classificá-los em: dispositivos médicos de classe I (baixo risco), classe IIa (baixo médio risco), classe IIb (alto médio risco) e classe III (alto risco) (29).

Os dispositivos médicos que dispensei ao longo do estágio foram: material de penso, lancetas, tiras-teste para medição da glicémia, termómetros, canetas de insulina, tensiómetros, sacos para ostomia, testes de gravidez, preservativos masculinos, seringas com agulha, meias de compressão, frascos para colheita de urina, entre outros.

11. Outros cuidados de saúde prestados na farmácia

A Farmácia Matias Pereira oferece aos seus utentes uma variedade de serviços farmacêuticos, de modo a prevenir e controlar determinadas doenças, contribuindo assim para a melhoria do seu estado de saúde. Estes serviços farmacêuticos incluem a determinação de parâmetros bioquímicos, como glicémia, colesterol total e triglicéridos, de parâmetros fisiológicos, como peso e altura e pressão arterial, e a administração de injetáveis.

Qualquer determinação é feita com o auxílio de instrumentos de medição especializados. Todos os testes bioquímicos, bem como a medição da pressão arterial, esclarecimentos e rastreios são

realizados no gabinete de atendimento personalizado e os preços dos serviços estão divulgados de forma visível.

Devido ao plano de contingência adotado para o novo Coronavírus, a realização de *check-ups* de saúde, bem como a administração de medicamentos injetáveis, tornou-se muito limitada. Contudo, ainda tive oportunidade de efetuar a medição da pressão arterial por diversas vezes e, em menor extensão, a determinação do colesterol total e glicémia.

11.1. Antropometria

Com o auxílio da balança existente na zona de atendimento, faz-se a determinação da altura e do peso e, no final, é emitido um talão com as respetivas medições efetuadas. Com estes dados é possível calcular o Índice de Massa Corporal (IMC) do utente, que segundo a OMS, deve situar-se entre 18.5 e 24.9 kg/m², para pessoas adultas.

11.2. Pressão arterial

O diagnóstico de hipertensão arterial (HTA) define-se como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg. No entanto, a pressão arterial é considerada ótima se os seus valores forem inferiores a 120 e 80 mmHg, respetivamente, e normal se a PAS estiver entre 120-129 mmHg e a PAD entre 80-84 mmHg (30).

Esta medição é auxiliada por um tensiómetro automático, que mede a pressão sistólica, diastólica e o número de batimentos cardíacos/minuto.

A medição da PA deve obedecer às seguintes premissas: efetuada em ambiente acolhedor; realizada sem pressa; com o doente sentado e relaxado, pelo menos, durante 5 minutos; com a bexiga vazia; não ter fumado, ingerido estimulantes (como café) ou praticado exercício físico na hora anterior; e com o membro superior desnudado (30). Também é importante questionar ao utente acerca de patologias que tenha e da medicação que toma, pois podem influenciar o valor da pressão arterial.

Após a determinação, os valores da pressão arterial e pulsação podem ser registados num cartão para o utente, permitindo assim o registo contínuo dos valores.

Consoante os valores obtidos o utente deve ser informado e orientado. Este deve ser alertado para a adoção de um estilo de vida saudável, uma vez que constitui uma componente indispensável da terapêutica de todas as pessoas com HTA, podendo também contribuir para a prevenção da sua ocorrência, em indivíduos suscetíveis. Estas medidas incluem: a adoção de uma dieta variada, rica em frutas, vegetais e pobre em gorduras; a prática regular de exercício

físico; o controlo e manutenção de peso normal (IMC entre 18,5 e 24,9); restrição do consumo excessivo de álcool; diminuição do consumo de sal; e cessação do consumo de tabaco (31).

11.3. Glicémia

Na Farmácia Matias Pereira, é possível realizar a medição da glicémia capilar através de um teste rápido.

Idealmente, o valor da glicémia, em jejum, deve ser inferior a 110 mg/dL e o da glicémia pós-prandial deve ser inferior a 140 mg/dL. Desta forma, é pertinente perguntar ao utente se se encontra em jejum ou se já ingeriu alimentos, uma vez que o valor mais próximo do real é obtido antes de qualquer refeição. Valores iguais ou superiores a 126 mg/dL de glicémia em jejum ou iguais ou superiores a 200 mg/dL de glicémia pós-prandial estão associados a um diagnóstico de diabetes (32).

Após colocação de luvas, procede-se à limpeza, com algodão e álcool a 70%, de um dos dedos do utente, seguida da perfuração cutânea com uma lanceta para a obtenção de uma gota de sangue suficiente, que é colocada na tira de teste previamente inserida no aparelho. Os materiais utilizados são descartados em recipientes próprios (cortantes e biológicos).

O resultado obtido é depois analisado por forma a prestar ao utente o melhor aconselhamento possível, como medidas não farmacológicas, seguido do seu registo num cartão próprio para o efeito.

11.4. Colesterol total e triglicéridos

Estes dois parâmetros podem ser medidos através de um teste rápido, de forma semelhante à determinação da glicémia.

Atualmente, o valor de referência para o colesterol total é inferior a 190 mg/dL, enquanto que para os triglicéridos este deve estar abaixo dos 150 mg/dL (33).

Ao contrário do que acontece com a medição dos triglicéridos, que é recomendado que se efetue após um jejum de 12 horas, a medição do colesterol total pode ser efetuada em qualquer altura do dia, uma vez que os alimentos não interferem de forma significativa com a sua determinação.

Em níveis elevados, ambos podem aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e, por isso, a adoção de uma alimentação equilibrada e uma prática de exercício físico regular são essenciais para evitar esta condição patológica.

11.5. Administração de medicamentos injetáveis

A administração de medicamentos injetáveis é realizada no gabinete de atendimento personalizado, de forma a garantir as condições ideais e a respetiva privacidade do utente.

12. Medicamentos manipulados e preparações extemporâneas

Segundo a Portaria nº 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” (34).

Embora a prescrição e preparação de medicamentos manipulados pelas farmácias de oficina seja bastante esporádica atualmente, sobretudo devido ao desenvolvimento da indústria farmacêutica, esta atividade não deixa de ser uma competência extremamente importante de um farmacêutico.

A preparação de medicamentos em pequena escala nas farmácias a partir de matérias-primas segue as BPF (1) e as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados (35).

A Farmácia Matias Pereira não prepara medicamentos manipulados. No entanto, tive a oportunidade de realizar uma Vaselina Salicilada a 10%, na Farmácia Costa, para a qual é encaminhado qualquer manipulado que seja solicitado pelo médico.

Para esta preparação, são necessários como matérias-primas: ácido salicílico, vaselina líquida e vaselina sólida. De acordo com o Formulário Galénico Português, após pesagem das matérias-primas, deve-se incorporar, por espatulação, o ácido salicílico na vaselina líquida. De seguida, mistura-se aos poucos, também por espatulação, a vaselina sólida até que a pomada apresente um aspeto homogéneo (36).

Em concentrações superiores a 2%, o ácido salicílico apresenta propriedades queratolíticas, ou seja, promove a dissolução de formações queratínicas. Nestas concentrações, as preparações com ácido salicílico são usadas no tratamento tópico de quadros de hiperqueratose e descamação da pele, tais como na dermatite seborreica e na caspa. Usam-se ainda em quadros de ictiose, psoríase e acne (36).

Por vezes, na Farmácia Matias Pereira realizam-se preparações extemporâneas. Assim, ao longo do estágio, pude preparar um antibiótico para uso pediátrico (Zipos®, granulado para suspensão oral), que apenas deve ser reconstituído em água purificada no momento da dispensa, de forma a não comprometer a sua estabilidade.

Para preparações deste tipo deve-se, numa fase inicial, agitar bem o frasco com a finalidade de soltar todo o granulado. De seguida, adiciona-se a quantidade de água purificada como referido no copo-medida e volta-se a colocar a tampa no frasco, deixando em repouso durante 1 minuto

por forma a água envolver o granulado. Por fim, inverte-se o frasco e agita-se vigorosamente até se obter uma preparação homogénea. Após reconstituição e, segundo a embalagem, Zipos® deve ser guardado no frigorífico por um período máximo de 10 dias e deve permanecer em repouso durante pelo menos uma hora antes da administração da primeira dose (37).

Relativamente ao medicamento, devem ainda ser dadas informações ao utente como a necessidade de agitar o frasco antes das tomas.

Uma vez que a substância ativa é cefuroxima, este antibiótico destina-se a tratar diversas infeções, sobretudo do trato respiratório superior e inferior, do trato urinário, do ouvido médio e da pele e tecidos moles (37).

13. Receituário e faturação

Mensalmente, no último dia do mês, a farmácia fecha o receituário para que possa ser reembolsada no montante correspondente à comparticipação de cada um dos respetivos organismos.

No ato da dispensa de medicamentos comparticipados, o sistema informático atribui automaticamente o lote e o número sequencial no verso de cada receita, até um total de 30 receitas, consoante o organismo do qual o utente é beneficiário. À medida que as receitas são recolhidas, estas devem ser conferidas, a fim de detetar algum erro que possa ter ocorrido.

Ao contrário das receitas eletrónicas desmaterializadas, as receitas manuais e as receitas eletrónicas materializadas ficam na farmácia, pelo que devem ser agrupadas por organismo/plano de comparticipação e organizadas por lotes e número de receita.

Quando o lote se encontra completo é impresso o respetivo Verbete de Identificação de Lote, sendo este rubricado, carimbado e anexado às respetivas receitas desse lote. Para tal, é essencial o acesso à Gestão de Lotes por Faturar do Sifarma 2000. O verbete é um resumo das características das receitas que constam em cada lote. No final do mês, é emitido o fecho dos lotes juntamente com outros dois documentos, a Relação Resumo de Lotes de cada organismo, na qual consta a informação de todos os verbetes, e a Faturação Mensal dos medicamentos, que devem ser igualmente assinados, carimbados e datados.

No momento do envio da Guia de Fatura ao SNS, todos os documentos são colocados num envelope, que é posteriormente recolhido pelos Correios de Portugal (CTT), e entregue no Centro de Conferência de Faturas (CCF), na Maia, até ao dia 5 de cada mês. No que diz respeito às receitas eletrónicas desmaterializadas, toda a informação é enviada diretamente e de forma automática para o CCF, através do Sifarma 2000, não sendo necessário imprimir o Verbete, apenas é gerado o documento Relação Resumo de Lotes e Fatura.

Relativamente aos subsistemas, o processo é semelhante, embora a documentação seja enviada para a ANF (Associação Nacional de Farmácias) por correio até ao dia 10 de cada mês, que reenvia o receituário para os respetivos subsistemas e entrega posteriormente o valor das participações à farmácia. Para estes organismos de complementaridade, a documentação a enviar é idêntica ao SNS, acrescentando-se os talões das receitas eletrónicas desmaterializadas correspondentes aos respetivos subsistemas, devidamente assinados pelos utentes.

Na receção dos documentos, tanto o CCF como a ANF conferem o receituário e, caso seja detetada alguma irregularidade, as mesmas serão devolvidas à farmácia juntamente com um documento explicativo da razão da devolução, para retificação, devendo ser reenviadas no mês seguinte para nova conferência. Caso não seja possível retificá-las, a farmácia não recebe o valor correspondente à participação dessas receitas.

Durante o estágio, tive oportunidade de, no final do mês de junho, ver todos estes procedimentos passo a passo, ficando assim com um conhecimento geral da faturação realizada no fim de cada mês. Neste caso, as outras entidades participadoras que não SNS, e que foram enviadas à ANF foram: SAVIDA, ADM (Assistência na Doença aos Militares), Betmiga e Programa Abem.

14. Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária permitiu aplicar conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico, possibilitando consolidar alguns deles e até compreendê-los melhor.

O facto de ter tido oportunidade de participar ativamente em diversas tarefas, permitiu-me perceber a realidade diária de uma farmácia e de todas as atividades que aí se desempenham. Durante este período, foi necessário aperfeiçoar as capacidades de comunicação e adquirir novas ferramentas importantes para o futuro, desde o atendimento à gestão de uma farmácia.

Posto isto, faço um balanço positivo deste período de três meses, que ajudou ao meu desenvolvimento enquanto profissional e enquanto pessoa. O estágio foi sem dúvida uma experiência enriquecedora, tendo superado todas as expectativas. A Farmácia Matias Pereira é, portanto, um exemplo a seguir, quer pela sua forma de trabalho, quer pelos excelentes profissionais que a integram.

15. Referências bibliográficas

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 2009;3ª Edição.
2. INFARMED. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto.

3. Diário da República. Portaria nº 277/2012, de 12 de Setembro.
4. Diário da República. Deliberação nº 1502/2014, de 3 de Julho.
5. INFARMED. Deliberação nº 1500/2004, de 7 de Dezembro.
6. Diário da República. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de Agosto.
7. Diário da República. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de Janeiro.
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. 2019.^a ed. Oslo, Norway;
9. INFARMED. Despacho do Ministério da Saúde nº 6914/98, de 24 de Março.
10. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. 1998;1–9.
11. Quem somos :: ValorMed [Internet]. [citado 30 de Maio de 2020]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>
12. Processo :: ValorMed [Internet]. [citado 30 de Maio de 2020]. Disponível em: <http://www.valormed.pt/paginas/8/processo>
13. Como funciona o cartão Saúde? | Farmácias Portuguesas [Internet]. [citado 4 de Junho de 2020]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>
14. Diário da República. Portaria nº 224/2015, de 27 de Julho.
15. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde. Receita Sem Papel [Internet]. [citado 13 de Junho de 2020]. Disponível em: <https://www.spms.min-saude.pt/2015/10/receita-sem-papel/>
16. INFARMED. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2018.
17. Serviço Nacional de Saúde. Medicamentos – SNS; Participação de medicamentos [Internet]. 2019 [citado 22 de Junho de 2020]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos-2/>
18. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Ministério da Saúde. 2018;3:1–23.
19. Diário da República. Portaria nº 364/2010, de 23 de Junho.
20. Ordem dos Farmacêuticos. Saúde regula dispensa de medicamentos hospitalares nas farmácias comunitárias [Internet]. 2020 [citado 26 de Julho de 2020]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/saude-regula-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-comunitarias/>
21. Diário da República. Despacho nº 17690/2007, de 10 de Agosto.
22. INFARMED. Cosméticos [Internet]. [citado 28 de Junho de 2020]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
23. Diário da República. Decreto-Lei nº 189/2008, de 24 de Setembro.
24. Diário da República. Decreto-Lei nº 216/2008, de 11 de Novembro.
25. Organização Mundial de Saúde. Dez Factos Sobre Aleitamento Materno [Internet]. [citado 29 de Junho de 2020]. Disponível em: http://www.aleitamentomaterno.pt/images/artigos/OMS_dez_factos.pdf
26. Diário da República. Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de Junho.
27. Diário da República. Decreto-Lei 148/2008, de 29 de Julho.

28. Diário da República. Decreto-Lei 145/2009, de 17 de Junho.
29. INFARMED. Dispositivos médicos na farmácia [Internet]. [citado 29 de Junho de 2020]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
30. Direção-Geral de Saúde. Hipertensão Arterial: definição e classificação. Norma da Direção Geral Saúde. 2011;020/2011:1–6.
31. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica da Hipertensão Arterial. Norma da Direção Geral Saúde. 2011;026/2011:1–14.
32. Direção-Geral de Saúde. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;002/2011:1–13.
33. Direção Geral de Saúde. Abordagem Terapêutica das Dislipidemias no Adulto. Norma da Direção Geral da Saúde. 2011;019/2011:1–17.
34. Diário da República. Portaria nº 594/2004, de 2 de Junho.
35. Formulário Galénico Português. Capítulo 3 - Recomendações Gerais. 2001;1–13.
36. Formulário Galénico Português. Pomadas de ácido salicílico a 1%, 2%, 5%, 10% ou 20% (FGP A.I.1.). 2001. p. 1–7.
37. EMA. Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo [Internet]. [citado 4 de Julho de 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/zinnat-article-30-referral-annex-iii_pt-o.pdf

Anexos

Anexo 1 – Estratégia de pesquisa

PUBMED (Data da pesquisa: 18.11.2019)
<ol style="list-style-type: none">1. 11β-HSD1 inhibitors: 6772. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: 6453. 1 OR 2: 7094. Type 2 diabetes mellitus: 141,6775. Hyperglycemia: 69,3536. Metabolic syndrome: 79,4497. 4 OR 5 OR 6: 264,3348. 3 AND 7: 253
COCHRANE (Data da pesquisa: 18.11.2019)
<ol style="list-style-type: none">1. 11β-HSD1 inhibitors: 182. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: 213. 1 OR 2: 394. Type 2 diabetes mellitus: 36,5465. Hyperglycemia: 7,2076. Metabolic syndrome: 12,4847. 4 OR 5 OR 6: 52,3108. 3 AND 7: 22
SCOPUS (Data da pesquisa: 14.01.2020)
<ol style="list-style-type: none">1. 11β-HSD1 inhibitors: 1,0362. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors: 2193. 1 OR 2: 1,2044. Type 2 diabetes mellitus: 241,0195. Hyperglycemia: 94,4546. Metabolic syndrome: 310,3637. 4 OR 5 OR 6: 534,4858. 3 AND 7: 726

Anexo 2 - Registo dos protocolos preparados nos SF do CHUCB, durante o período de estágio realizado no setor da Farmacotecnia

<i>SERVIÇO</i>	<i>DIAGNÓSTICO</i>	<i>PROTOCOLO</i>	<i>PERIODICIDADE</i>	<i>PRÉ-MEDICAÇÃO</i>	<i>FÁRMACOS QUIMIOTERAPIA^a</i>	<i>MEDICAÇÃO POSTERIOR</i>
<i>Reumatologia</i>	Artrite Reumatoide	Rituximab	14 dias	Paracetamol 1000 mg IV Clemastina 2 mg IV Metilprednisolona 125 mg IV	Rituximab 1000 mg IV	-----
<i>Quimioterapia</i>	Neoplasia cólon-retal	Cetuximab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Clemastina 2 mg IV Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Cetuximab 500 mg/m ² IV Irinotecano 180 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	Dexametasona 8 mg VO
		FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 85 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 1200 mg/m ² IV	
		Gemcitabina (1000 mg/m ² , D1, D8, D15)	28 dias	Dexametasona 5 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1000 mg/m ² IV	

		Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Bevacizumab 335/340/365 mg IV Irinotecano 180 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	
	Neoplasia ovário	Paclitaxel/Carboplatina (AUC6) (ovário)	21 dias	Lorazepam 1 mg SL Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV Pantoprazol 40 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Paclitaxel 225 mg/m ² IV Carboplatina 6AUC	Dexametasona 8 mg VO
	Tumor maligno de localização mal definida NCOP (não classificado em outra parte)	FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Atropina 0,3 mg SC Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Irinotecano 180 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	Dexametasona 8 mg VO
	Neoplasia mama	Trastuzumab SC (mama)	21 dias	Paracetamol 1000 mg VO (SOS)	Trastuzumab 600 mg SC	-----
		Paclitaxel (mama)	Semanal	Lorazepam 1 mg SL Clemastina 2 mg IV Dexametasona 8 mg IV Pantoprazol 40 mg IV	Paclitaxel 80 mg/m ² IV	-----

		AC	21 dias	Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 20 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Doxorrubicina 60 mg/m ² IV Ciclofosfamida 600 mg/m ² IV	Dexametasona 8 mg VO Ondansetrom 8 mg VO
	Neoplasia pâncreas	FOLFIRINOX (pâncreas)	14 dias	Lorazepam 1 mg SL Atropina 0,3 mg SC Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Furosemida 20 mg IV	Irinotecano 180 mg/m ² IV Oxaliplatina 85 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	Dexametasona 8 mg VO
	Neoplasia do cólon metastizado	Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Atropina 0,3 mg SC	Bevacizumab 335/340/365 mg IV Irinotecano 180 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	Dexametasona 8 mg VO
		Gramont		Metoclopramida 10 mg IV	Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	Metoclopramida 10 mg VO
		Cetuximab + FOLFOX		Clemastina 2 mg IV Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Cetuximab 500 mg/m ² IV Oxaliplatina 85 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	Dexametasona 8 mg VO

	Neoplasia maligna do reto	Bevacizumab + Degramont	14 dias	Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Bevacizumab 335/340/365 mg IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	Dexametasona 8 mg VO
		FOLFOX 6		Pantoprazol 40 mg IV Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Oxaliplatina 85 mg/m ² IV Levofolinato dissódico 200 mg/m ² IV Fluorouracilo 400 mg/m ² IV Fluorouracilo 2400 mg/m ² IV	
	Neoplasia da bexiga	Vinflunina	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Metoclopramida 10 mg IV	Vinflunina 320 mg/m ² IV	-----
	Neoplasia do urotélio metastizado	Gemcitabina 1000 mg/m ² + Cisplatina 70 mg/m ² (urologia)	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Manitol 100 mL IV Cloreto de potássio 7.45% IV Sulfato de magnésio 20% IV	Fosaprepitant 150 mg IV Gemcitabina 1000 mg/m ² IV Cisplatina 70 mg/m ²	Dexametasona 4 mg VO Ondansetrom 8 mg VO
	Neoplasia secundária maligna do rim	Nivolumab	14 dias	-----	Nivolumab 240 mg IV	-----
Hematologia	Neoplasia de comportamento incerto Tecido linfático ou Hematopoiéticos NCOP	Azacitidina (5-2-2)	28 dias	Ondansetrom 8 mg VO	Azacitidina 75 mg/m ² SC	-----

	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	Velorex semanal	35 dias	Dexametasona 25 mg IV	Bortezomib 1,3 mg/m ² SC	-----
<i>Pneumologia</i>	Carcinoma epidermoide do pulmão	Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	-----	Pembrolizumab 2 mg/Kg IV	-----
		Gemcitabina (1000 mg/m ² ; D1, D8, D15)	28 dias	Dexametasona 5 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1000 mg/m ² IV	
		Gemcitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Gemcitabina 1250 mg/m ² IV Carboplatina 5AUC IV	
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Atezolizumab	21 dias	-----	Atezolizumab 1200 mg IV	-----
		Vinorelbine oral (60 mg/m ²)		-----	Vinorelbina 60 mg/m ² VO	
		Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)		-----	Pembrolizumab 2 mg/Kg IV	
		Docetaxel – monoterapia (35 mg/m ² ; D1-D8)		Dexametasona 8 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Docetaxel 35 mg/m ² IV	
	Adenocarcinoma pulmão	Pemetrexed	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetrom 8 mg IV	Pemetrexedo 500 mg/m ² IV	-----

		Carboplatina/Vinorelbina			Carboplatina 5AUC IV Vinorelbina 60 mg/m ² VO	
	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Carboplatina/Etoposido	21 dias	Dexametasona 10 mg IV Ondansetrom 8 mg IV Pantoprazol 40 mg IV Hidroxizina 25 mg VO	Carboplatina 5AUC IV Etoposido 100 mg/m ² IV	-----
	Mesotelioma	Nivolumab	14 dias	-----	Nivolumab 3 mg/Kg IV	-----
Neurologi a	Doença de Pompe	Alglucosidase alfa	14 dias	-----	Alglucosidase alfa 1300 mg IV	-----
Urologia	Neoplasia vesical NxMx	Mitomomicina-C-Urologia	7 dias	-----	Mitomomicina 40 mg IVesical	-----

^a Estes valores podem ser ajustados ao doente

Anexo 3 - Bolsas de NP disponíveis para prescrição no CHUCB

<i>NOME COMERCIAL</i>	<i>DESIGNAÇÃO</i>	<i>VOLUME</i>	<i>VEIA DE ADMINISTRAÇÃO</i>	<i>APORTE CALÓRICO</i>
<i>Nutriflex® Lipid Peri</i>	AA. 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou Central	955 Kcal
<i>Smofkabiven® Central</i>	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 Kcal
<i>Smofkabiven® Central</i>	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1970 mL	1970 mL	Central	2200 Kcal

AA - Aminoácidos