

**Medicamentos em ensaios clínicos para o
cancro do pulmão baseados em
nanotecnologia
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia
Hospitalar**

Margarida Gabriel Rodrigues

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

Orientadora: Prof.^a Doutora Mariana Ruivo Matias
Co-orientadora: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos

15 de julho de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Margarida Gabriel Rodrigues, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição a43325 de Ciências Farmacêuticas da Faculdade Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 15/07/2025

Agradecimentos

Agradeço principalmente aos meus pais e ao meu namorado, pois foram o meu apoio incondicional nesta jornada. Só o amor deles tornou isto possível.

Agradeço à Professora Doutora Mariana Ruivo Matias por ter sido uma orientadora presente e sempre prestável. À Professora Doutora Adriana Santos, agradeço o apoio prestado como coorientadora.

Agradeço a toda a equipa da Farmácia Covilhã pela amabilidade com que me receberam e por enriquecerem o fim do meu percurso académico. Um agradecimento especial à minha orientadora, a Dra. Lina Rodrigues, a qual me ensinou tão bem o que é ser uma farmacêutica comunitária. Ao longo de todo o meu estágio, toda a equipa me ajudou e me ensinou a ser uma farmacêutica, sempre com um espírito de equipa incrível e sempre prontos a ensinarem-me e esclarecerem qualquer dúvida. Mas não posso deixar de salientar o papel fundamental da minha orientadora, a Dra. Lina Rodrigues, no meu estágio. A Dra. Lina foi incansável comigo, transmitiu-me todo o seu conhecimento, apoiou-me nas minhas dificuldades, e quando eu errava era ela que me motivava a continuar a trabalhar para ser uma farmacêutica de excelência. A Dra. Lina transmitiu-me todo o seu amor pela profissão que desempenha e foi uma inspiração diária ao longo do meu estágio. No final, sinto que tive muita sorte em ter uma orientadora como a Dra. Lina, não podia ter tido melhor orientadora.

Um agradecimento à equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Sousa Martins pela disponibilidade para me transmitirem todos os seus conhecimentos e por me permitirem colaborar no dia-a-dia da Farmácia Hospitalar.

Resumo

O presente relatório descreve a minha experiência de investigação e a experiência profissionalizante em farmácia comunitária e em farmácia hospitalar, as quais se encontram divididas em três capítulos respetivamente, de forma a cumprir os requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo corresponde à componente de investigação, que se baseia no estudo de ensaios clínicos destinados a avaliar a segurança e/ou eficácia de nanomedicamentos para o cancro do pulmão. O cancro do pulmão é a principal causa das mortes por cancro em todo o mundo, apresentando a maior taxa de mortalidade entre homens e mulheres. Segundo os dados da GLOBOCAN referentes a 2022, existiram 2 480 675 novos casos e 1 817 469 mortes por cancro do pulmão em todo o mundo. A nanotecnologia tem emergido como uma abordagem inovadora para melhorar a eficácia dos tratamentos, permitindo uma entrega mais seletiva dos fármacos a alvos terapêuticos de forma a reduzir os efeitos adversos das terapêuticas convencionais. O estudo destes ensaios clínicos realizados nesta dissertação contribui para uma melhor compreensão da aplicabilidade dos nanomedicamentos e o seu papel promissor nas terapêuticas oncológicas.

O segundo capítulo descreve a minha experiência profissionalizante em Farmácia Comunitária, na Farmácia Covilhã, que decorreu entre o dia 5 de fevereiro e 26 de abril de 2024, sob a supervisão da Dra. Lina Rodrigues. Neste capítulo descrevo as áreas de intervenção da farmácia, as responsabilidades diárias na farmácia assim como as atividades e o papel que desempenhei ao longo do meu estágio. Desenvolvi a minha autonomia profissional ao aplicar as competências adquiridas ao longo do curso em contextos reais e desenvolvi capacidades de comunicação eficaz e escuta ativa com os utentes. O estágio em Farmácia Comunitária preparou-me e deixou-me confiante para enfrentar os desafios da prática farmacêutica.

O terceiro capítulo relata o meu estágio em Farmácia Hospitalar, no Hospital Sousa Martins, no período entre 29 de abril e 21 de junho de 2024, sob a orientação do Dr. Jorge Aperta. Neste capítulo são descritas as diversas áreas dos serviços farmacêuticos pelas quais transitei, juntamente com as atividades realizadas em cada uma delas. A compreensão do circuito do medicamento hospitalar, e a aplicação prática das Boas

Práticas em Farmácia Hospitalar, ajudaram-me a desenvolver o rigor técnico e científico que é essencial nesta área, principalmente na área da Farmacotecnia. Desenvolvi também a capacidade de trabalho em equipa multidisciplinar.

Ambos os estágios contribuíram para a aplicação na prática profissional do conhecimento teórico que a faculdade me transmitiu ao longo de 5 anos.

Palavras-chave

Cancro do Pulmão; Ensaio Clínicos; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; Nanomedicamentos.

Abstract

This dissertation describes my research experience and professional experience in community pharmacy and hospital pharmacy, which are divided into three chapters respectively, in order to fulfill the requirements for obtaining a Master's degree in Pharmaceutical Sciences.

The first chapter corresponds to the research component, which is based on the study of clinical trials aimed at discovering the efficacy of nanomedicines for lung cancer. Lung cancer is the leading cause of cancer-related deaths worldwide, with the highest mortality rate among men and women. According to GLOBOCAN 2022 data, there were 2,480,675 new cases and 1,817,469 deaths from lung cancer. Nanotechnology has emerged as an innovative approach to improve the effectiveness of treatments, allowing the selective delivery of drugs to therapeutic targets in order to reduce the adverse effects of conventional therapies. The study of these clinical trials carried out in this dissertation contributes to a better understanding of the applicability of nanomedicines and their promising role in cancer therapies.

The second chapter describes my professional experience in Community Pharmacy, at Farmácia Covilhã, which took place between February 5 and April 26, 2024, under the supervision of Dr. Lina Rodrigues. In this chapter, I describe the pharmacy's areas of intervention, the daily responsibilities in the pharmacy as well as the activities and role that I played throughout my internship. I developed my professional autonomy by applying the skills that I acquired during the course in real-life contexts and developed effective communication and active listening skills with patients. The internship in Community Pharmacy prepared me and left me confident to face the challenges of pharmaceutical practice.

The third chapter recounts my internship in Hospital Pharmacy at Sousa Martins Hospital, between April 29 and June 21, 2024, under the guidance of Dr. Jorge Aperta. This chapter describes the different areas of the pharmaceutical services that I worked in, along with the activities carried out in each of them. Understanding the hospital drug circuit, and the practical of Good Practices in Hospital Pharmacy, helped me to develop the technical and scientific rigor that is essential in this field, especially in the area of Pharmacotechnics. I also developed the ability to work in a multidisciplinary team.

Both internships helped me to apply the theoretical knowledge that I learned in the academy throughout the five years of the course to the professional practice.

Keywords

Clinical Trials; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy; Lung Cancer; Nanomedicines.

Índice

Capítulo 1- Medicamentos em ensaios clínicos para o cancro do pulmão baseados em nanotecnologia	1
1. Introdução	1
1.1. Cancro do Pulmão	2
1.1.1. Diagnóstico	2
1.1.2. Tratamento e terapêutica	4
1.2. Nanotecnologia aplicada ao tratamento do cancro do pulmão	6
1.2.1. Classificação das Nanopartículas	7
1.2.2. Regulamentação das nanopartículas.....	11
2. Objetivos.....	12
3. Materiais e Métodos ou Metodologias.....	13
3.1. Revisão Sistemática ou Estratégia de Pesquisa Bibliográfica.....	13
3.2. Análise dos ensaios clínicos e critérios de inclusão e exclusão	13
4. Resultados e Discussão	14
5. Conclusão	30
Capítulo 2- Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária	32
1. Introdução	32
2. Descrição, Caracterização dos Utentes e Organização da Farmácia.....	32
2.1. Recursos humanos.....	34
2.2. Espaço Físico da Farmácia	34
2.2.1. Espaço Exterior.....	34
2.2.2. Espaço Interior	35
2.3. <i>Software</i>	37
3. Informação e Documentação Científica	37
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	38
5. Aprovisionamento.....	39
5.1. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde	39
5.2. Receção de encomendas	40

5.3. Armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde	41
5.4. Devoluções de medicamentos ou produtos farmacêuticos	42
5.5. Controlo da temperatura e humidade	42
6. Interação Farmacêutico-Utente	42
6.1. Preparação Individualizada da Medicação	43
6.2. Dispensa de Medicamentos	46
6.2.1. Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade	48
6.3. Automedicação	49
6.4. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	49
7. Outros Cuidados de Saúde Pública e Educação para a Saúde prestados na Farmácia Covilhã	51
8. Preparação de Medicamentos Manipulados	54
9. Gestão do Receituário.....	56
10. Formações	56
11. Considerações finais	57
Capítulo 3- Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar	58
1. Introdução.....	58
2. Organização e gestão dos serviços farmacêuticos.....	59
2.1. Aprovisionamento e Sistemas.....	60
2.2. Sistemas e critérios de aquisição	61
2.2.1. Aquisição de Benzodiazepinas, Psicotrópicos e Estupefacientes.....	63
2.2.2. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos	63
2.3. Armazenamento	64
3. Distribuição.....	66
3.1. Distribuição não personalizada	66
3.1.1. Por reposição de stocks nivelados.....	66
3.1.2. Distribuição por pedido extraordinário/urgente.....	67
3.2. Distribuição Personalizada	68
3.2.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	68
3.2.2. Distribuição a doentes em Ambulatório	70
3.2.3. Distribuição para as Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados.....	72
3.3. Distribuição de medicação sujeita a um controlo especial.....	73
3.3.1. Benzodiazepinas, Psicotrópicos e Estupefacientes.....	73

3.3.2. Hemoderivados.....	74
4. Produção e Controlo.....	75
4.1. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis	75
4.2. Reconstituição de Fármacos citotóxicos	78
4.3. Reembalagem	82
5. Atividades de Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos.....	83
6. Participação do Farmacêutico nos ensaios clínicos	84
7. Farmacocinética Clínica: monitorização dos fármacos na prática clínica.....	85
8. Informação e Documentação- Formações.....	87
9. Considerações finais.....	87
Bibliografia.....	88
Anexos	95

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação esquemática dos principais estadios do cancro do pulmão. Ilustração criada no Canva com elementos visuais obtidos em Servier Medical Art (https://smart.servier.com), licenciados sob Creative Commons Attribution 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) (CC BY 4.0). Imagem adaptada de (12).....	4
Figura 2 - Abordagem faseada da EMA para avaliação de comparabilidade de nanosimilares. Adaptada de (15).	12
Figura 3 - Gráfico com a análise das fases dos ensaios clínicos.....	15
Figura 4 - Gráfico da distribuição geográfica dos ensaios clínicos.	16
Figura 5 - Gráfico da análise das classes de nanopartículas utilizadas nos ensaios clínicos.	17
Figura 6 - Exemplos de produtos da marca HOLON.....	33
Figura 7 - Saquetas seladas com a medicação por horário.	44
Figura 8 - (A) Robot de PIM (B) Canisters.....	44
Figura 9 - Tabuleiro de medicamentos que não se encontram dentro do robot.	45
Figura 10 - Sistema Informático para o carregamento dos tabuleiros.	45
Figura 11 - Sistema fotográfico de verificação de erros e verificação das fotos de cada saqueta por um farmacêutico.	45
Figura 12 - Caixa da PIM com as saquetas.	46
Figura 13 - Janela de registo de saída de psicotrópicos no Sifarma.	48
Figura 14 - Atividade com os utentes da APPACDM no projeto WOOL+.	54
Figura 15 - Alguns procedimentos realizados na suspensão oral de nitrofurantoína. ...	56
Figura 16 - Dosagem dos medicamentos por cores.....	65

Figura 17 - Exemplo de etiqueta de medicamentos.	65
Figura 18 - Sistema Robótico Hospitalar - Pneumática.	68
Figura 19 - Exemplo de uma Guia de Preparação da ULS Guarda.....	77
Figura 20 - Etapas da preparação da Solução de Shohl.	78
Figura 21 - Preparação dos citotóxicos na sala de preparações estéreis.	80
Figura 22 - Exemplo de reembalagem de um medicamento.....	82
Figura 23 - Exemplo da reetiquetagem de um medicamento.	83

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Terapêutica para o estadio IV de acordo com a histologia e o estado clínico do doente.....	6
Tabela 2 - Resultados da pesquisa de ensaios clínicos por termo e número de ensaios incluídos.....	14
Tabela 3 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às nanopartículas poliméricas.....	18
Tabela 4 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às nanopartículas lipídicas (excluindo lipossomas).	20
Tabela 5 - Análise dos ensaios clínicos relativos aos lipossomas.	22
Tabela 6 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às micelas poliméricas.....	25
Tabela 7 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às nanopartículas inorgânicas.	27
Tabela 8- Análise de ensaios clínicos com diferentes classes de nanopartículas.....	29
Tabela 9 - Setores dos SF do HSM.	59
Tabela 10 - Análise ABC para gestão de <i>stock</i>	61
Tabela 11 - Análise XYZ para gestão de <i>stock</i>	61

Lista de Acrónimos

ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AO	Assistente Operacional
APPACDM	Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental
AT	Assistente Técnica
AUC	Área sob a Curva
BEP	Benzodiazepinas, Psicotrópicos e Estupefacientes
CAR	Recetor Quimérico de Antigénio
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CFALV	Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHK1	Enzima <i>Checkpoint</i> Cinase 1
CPNPC	Cancro do pulmão de não-pequenas células
CPPC	Cancro do pulmão de pequenas células
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção-Geral da Saúde
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
EC	Ensaio Clínicos
EGFR	Gene do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico
EMA	Agência Europeia do Medicamento
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FC	Farmácia Covilhã
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FEFO	<i>First Expired-First Out</i>
Ghaf	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
HSM	Hospital Sousa Martins
INFARMED	Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.)
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MAPA	Medição Ambulatória da Pressão Arterial
MIC	Concentração Mínima Inibitória
MNSRM	Medicamento não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NLC	Transportadores Lipídicos Nanoestruturados, do inglês <i>Nanostructured Lipid Carriers</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PDA	<i>Personal Digital Assistant</i>
PD-L1	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PEG	Polietilenoglicol
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
SBRT	Radioterapia Estereotáxica Corporal
SF	Serviços Farmacêuticos

SLN	Nanopartículas Lipídicas Sólidas, do inglês <i>Solid Lipid Nanoparticles</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TC	Tomografia Computadorizada
TK	Cinases de Tirosina, do inglês <i>Tyrosine Kinases</i>
TKI	Inibidores das Cinases de Tirosina, do inglês <i>Tyrosine kinase inhibitors</i>
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
TUSC2	Gene Supressor Tumoral
UCSP	Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados
UE	União Europeia
ULS	Unidade Local de Saúde

Capítulo 1 - Medicamentos em ensaios clínicos para o cancro do pulmão baseados em nanotecnologia

1. Introdução

Cancro é o termo designado para uma condição onde células do nosso corpo crescem de forma descontrolada e se espalham para outras zonas do organismo. Em condições normais, as células crescem e multiplicam-se para formar novas células conforme a necessidade do corpo humano. Quando as células envelhecem ou sofrem danos, morrem e surgem novas células para substituí-las. No entanto, ocasionalmente, este processo organizado falha, e as células danificadas ou anormais continuam a crescer e a multiplicar-se descontroladamente. São estas células que podem originar tumores, benignos ou malignos. Os tumores malignos têm a capacidade de invadir os tecidos próximos ou espalhar-se para áreas distantes do corpo, formando assim novas massas tumorais, conhecidas como metástases (1).

Atualmente existem mais de 100 tipos de cancro identificados e normalmente denominam-se pelo nome do órgão que atingem, mas também podem ser descritos pelo tipo de células que deu origem ao cancro, como uma célula epitelial ou escamosa (1).

No século XXI, o cancro tem sido considerado como o maior problema social, económico e de saúde pública, responsável por uma em cada seis mortes (2). Os dados mais recentes do *Global Cancer Observatory* descrevem que em 2022, para ambos os sexos, estimaram-se 20 milhões de novos casos de cancro e 9,7 milhões de mortes por cancro. O cancro com mais incidência e com maior mortalidade em 2022 foi o cancro do pulmão, com 2480301 novos casos e com 1817172 mortes (3).

Sempre que possível, a cirurgia é a melhor estratégia terapêutica para esta patologia, no entanto o tratamento inclui ainda radioterapia e quimioterapia. À medida que a biologia do cancro do pulmão foi sendo conhecida, foram sendo desenvolvidos novos fármacos que atuam em componentes específicos do cancro, para evitar o desenvolvimento e proliferação das células cancerosas (4). Apesar destes avanços a eficácia da terapêutica ainda é limitada devido à resistência tumoral, toxicidade sistémica e à baixa seletividade dos fármacos. Assim, a nanotecnologia surge para ultrapassar estas limitações. O papel dos nanomedicamentos baseia-se na entrega direcionada de fármacos no tecido tumoral com o

objetivo de aumentar a eficácia terapêutica e a redução da toxicidade. A existência de ensaios clínicos que incorporam estes novos tratamentos, quimioterapia e radioterapia e a sua administração em diversos estadios da doença, são cruciais para o avanço do tratamento no cancro do pulmão (4).

1.1. Cancro do Pulmão

As duas principais categorias de cancro do pulmão são:

- Cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) - Cerca de 70 a 80% dos doentes com cancro do pulmão (5). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os três subtipos mais comuns deste tipo de cancro são: adenocarcinomas (40%), carcinomas de células escamosas (25-30%) e carcinoma de grandes células (5-10%) (6).
- Cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) - Cerca de 20% dos doentes com cancro do pulmão (5). É um carcinoma neuroendócrino, e apesar de ser caracterizado por responder rapidamente à quimioterapia e ser sensível à radioterapia, é considerada a forma de cancro mais agressiva (7).

Os sintomas mais comuns do cancro do pulmão são a tosse crónica (com duração superior a 3 semanas), tosse com sangue, perda de peso e apetite, falta de ar, fadiga, dor no peito, rouquidão, entre outros. Porém os sintomas precoces nem sempre são detetados e são associados a outras condições comuns, como ser fumador, doença pulmonar obstrutiva crónica, fibrose pulmonar, pneumonia ou bronquite (5).

O cancro do pulmão tem como fator de risco principal o tabagismo, sendo que 80 a 90% dos doentes com cancro do pulmão fumam ou já fumaram.

1.1.1. Diagnóstico

O diagnóstico do cancro do pulmão, quer seja do tipo não-pequenas células ou pequenas células, requer uma abordagem que integre dados clínicos, imagiológicos, histopatológicos e moleculares. As normas da Direção-Geral da Saúde (DGS) (8), e as *guidelines* da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) (9) representadas também pelas *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) Versão 7.2024 (10) apresentam o percurso do diagnóstico do cancro do pulmão e reforçam a importância da precocidade diagnóstica, a adequação das técnicas de biópsia e da integração dos biomarcadores como pilares essenciais para a instauração da terapêutica.

O diagnóstico do cancro do pulmão inicia-se com a análise do historial clínico e tabágico, exame físico e análise das comorbilidades do doente. Nesta fase inicial inclui-se também a avaliação do estado funcional do doente (*performance status*, do inglês) e os exames laboratoriais a realizar, que são um hemograma, testes da função renal e testes da função hepática (9–11). O teste de diagnóstico recomendado quando se suspeita de cancro do pulmão é uma tomografia computadorizada (TC) de tórax com contraste como avaliação de imagem inicial (8,9). De acordo com a ESMO, a Tomografia por Emissão de Positrões/TC deve ser realizada antes da biópsia de modo a orientar qual o melhor local para a biópsia diagnóstica e de modo a detetar doença à distância. A confirmação histológica/biópsia exige obtenção de tecido tumoral, e as técnicas podem incluir broncoscopia com aspiração por agulha fina, toracocentese para a colheita de líquido pleural, biópsia transtorácica por TC ou mediastinoscopia ou videotoroscopia, se os métodos anteriores forem inconclusivos (10). Após obtenção da amostra, realiza-se a caracterização histológica distinguindo então se se trata de CPNPC e os seus subtipos ou de CPPC. As *guidelines* da ESMO e a norma da DGS sublinham a importância da análise molecular, pois com a identificação não só de mutações, como translocações e outras alterações moleculares, consegue-se um refinamento na caracterização molecular do cancro do pulmão e na descoberta da diversidade molecular do tipo de cancro (4). Destaca-se a importância para as mutações do gene do recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), as translocações do gene cinase do linfoma anaplásico (do inglês *Anaplastic Lymphoma Kinase*, ALK) e ROS1, a expressão de PD-L1 (*programmed death-ligand 1*) e outros biomarcadores como BRAF, NTRK e HER2 para guiar terapias-alvo e imunoterapias, sobretudo na doença avançada (4).

Antes de qualquer intervenção cirúrgica ou terapêutica intensiva, a avaliação cardiorrespiratória é mandatária, e é avaliada através de um eletrocardiograma e de espirometria, onde o parâmetro da Capacidade Vital Forçada, o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo e a capacidade de difusão do monóxido de carbono são analisados (11).

O plano de tratamento varia em função do tipo de cancro do pulmão e do estadio em que se encontra, bem como do estado geral do doente. O estadio determina-se em função do tamanho do tumor (T), do grau de extensão deste nas glândulas ou gânglios linfáticos (N) e a presença de metástases (M) (4). Segundo a 8ª edição da classificação TMN, pela *Union for International Cancer Control*, o cancro do pulmão classifica-se da seguinte forma: doença precoce e não metastizada (estádios IA-III A), doença localmente avançada confinada à cavidade torácica (estádio IIIB até estadio IIIC) ou doença com metástases fora da cavidade torácica (estádio IV). O CPPC é também dividido em doença limitada (contida

num campo de radioterapia torácica) e doença extensa (com metástases disseminadas) (11). A Figura 1 surge como uma representação esquemática da progressão tumoral (12).

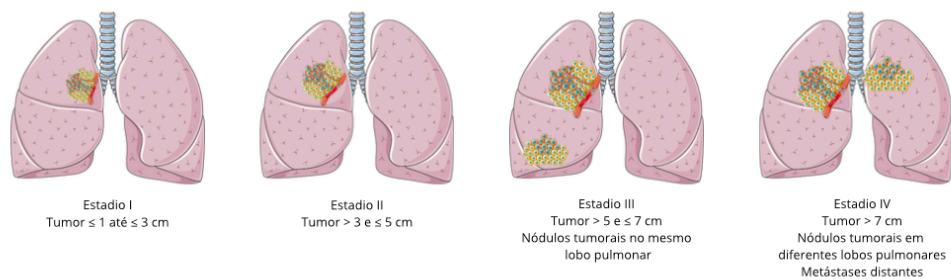


Figura 1 - Representação esquemática dos principais estádios do cancro do pulmão. Ilustração criada no Canva com elementos visuais obtidos em Servier Medical Art (<https://smart.servier.com>), licenciados sob Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>) (CC BY 4.0). Imagem adaptada de (12).

1.1.2. Tratamento e terapêutica

O tratamento do CPNPC baseia-se numa abordagem personalizada, determinada pelo estadio da doença, perfil molecular do cancro e estado clínico do doente. As *guidelines* da NCCN aconselham a criação de um perfil molecular amplo, com o objetivo de identificar mutações condutoras raras para as quais possam já estar disponíveis medicamentos eficazes, ou para aconselhar adequadamente os doentes relativamente à disponibilidade de ensaios clínicos (10).

As mutações no gene EGFR que apresentam maior relevância clínica são as pequenas deleções no exão 19 (45% do total das mutações), e a mutação pontual L858R no exão 21 (40%). Ambas as alterações estão associadas à sensibilidade a inibidores das cinases de tirosina (TK do inglês *Tyrosine Kinases*) (TKI) como o erlotinib, o gefitinib (primeira geração de TKI) e o afatinib (segunda geração de TKI). Afatinib é um TKI com bloqueio do EGFR. Porém, apesar da resposta inicial à terapêutica com TKI, praticamente todos os doentes adquirem uma mutação adicional, a T790M, no exão 20, e utiliza-se o osimertinib (3^a geração), um TKI oral e potente. As translocações ALK, implicam a ativação oncogénica das TK específicas, para as quais existem novas moléculas inibidoras de TK. A maioria dos doentes com CPNPC ALK-positivo responde bem à terapêutica com crizotinib, que é um TKI de 1^a geração seletivo para o recetor inibidor da ALK, porém posteriormente apresenta progressão da doença. Surgiu então o ceritinib, que é um TKI de 2^a geração altamente seletivo da ALK e é usado em doentes adultos com CPNPC avançado previamente tratados com crizotinib (4).

Para doentes com CPNPC precoce (estádios I e II), ou seja, com cancro do pulmão potencialmente ressecável, a remoção cirúrgica do tumor é a terapêutica de eleição (9). Pode ser feita ressecção segmentar ou em cunha, em doentes que baste remover apenas uma parte do pulmão. A lobectomia, uma cirurgia onde se remove um lobo inteiro do pulmão, é a cirurgia standard para tumores com ≥ 2 cm. A pneumectomia, trata-se da remoção total de um pulmão, para os casos onde o tumor está localizado no centro do pulmão e que cobre vários lobos. Para o estadio I, a cirurgia torácica por toracoscopia vídeo-assistida é a escolha preferida, uma vez que é uma modalidade de tratamento menos invasiva (11).

Para os estádios I e II, a quimioterapia adjuvante depois da cirurgia é preferível à quimioterapia neoadjuvante antes da cirurgia. O tratamento de primeira linha do CPNPC consiste no uso de uma associação de dois fármacos, com o uso preferencial da cisplatina. A associação mais estudada é a cisplatina + vinorelbina (8). Para adultos com CPNPC que apresentem estadio IB-IIIa, depois da cirurgia de ressecção, e cujo tumor tenha mutação específica do EGFR com deleção no exão 19 ou no exão 21 L858R, a terapêutica adjuvante indicada é o osimertinib. Para doentes com CPNPC não operável de estadio I, a radioterapia estereotáxica ablativa é o tratamento de eleição (11).

Para doentes com CPNPC localmente avançado (estadio III), recomenda-se o uso de associações de cisplatina e etoposido ou vinorelbina, administradas concomitantemente com a radioterapia. As associações de carboplatina e paclitaxel, podem ser usadas em doentes com comorbilidades e para os quais os esquemas de cisplatina estejam contraindicados (8).

Doentes no estadio IIIB e IIIC reúnem critérios de doença irresssecável e deste modo, o tratamento standard para estes doentes é a quimioterapia e radioterapia concomitante (8).

No estadio IV o esquema terapêutico deverá ter em conta a histologia, biologia molecular, idade, comorbilidades e preferência do doente. Para carcinoma escamoso, a terapêutica de primeira linha deve ser preferencialmente cisplatina associada a um agente de 3ª geração (gemcitabina, taxano, vinorelbina). No caso de se tratar de um tumor não-escamoso, é feita a pesquisa de mutações EGFR e rearranjos ALK, de modo a perceber se o EGFR está mutado ou não mutado. No caso de uma mutação EGFR positiva no exão 19 ou 21, a indicação é um TKI como o gefitinib ou erlotinib. O pemetrexedo combinado com cisplatina deve ser usado preferencialmente na histologia não-escamosa (8). A norma da DGS, para o estadio IV, sugere o esquema terapêutico representado na Tabela 1.

Tabela 1 - Terapêutica para o estadió IV de acordo com a histologia e o estado clínico do doente.

Tipo de Histologia	Condição do Doente	Esquema Terapêutico
Escamosa	Boa função renal e cardíaca	- Cisplatina + Gemcitabina
		- Cisplatina + Vinorelbina
		- Carboplatina + Paclitaxel
	Deficiente função renal e cardíaca	- Carboplatina + Gemcitabina
		- Carboplatina + Vinorelbina
	Idade > 75 anos, sem comorbilidades	- Carboplatina + Gemcitabina ou Vinorelbina
- Carboplatina + Paclitaxel semanal		
Idade > 75 anos, com comorbilidades	- Vinorelbina em monoterapia	
Não-escamosa (Adenocarcinoma ou Grandes células)	Boa função renal e cardíaca	- Cisplatina + Pemetrexedo
		- Cisplatina + Gemcitabina, Paclitaxel ou Vinorelbina
	Deficiente função renal e cardíaca	- Carboplatina + Pemetrexedo
	Idade > 75 anos, sem comorbilidades	- Carboplatina + Pemetrexedo
	Idade > 75 anos, com comorbilidades	- Vinorelbina ou Pemetrexedo em monoterapia

A proteína PD-L1 está envolvida em processos de evasão do tumor à deteção pelo sistema imunitário. A quantidade de PD-L1 presente num tumor influencia a decisão de usar imunoterapia anti-PD-L1 adicionada ao tratamento standard (11).

Apesar do arsenal terapêutico disponível, que inclui ressecção cirúrgica, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia dirigida, o prognóstico continua a ser mau, com uma taxa de sobrevivência de 5 anos. Os tradicionais citotóxicos têm as mesmas limitações como a baixa especificidade ao alvo terapêutico, a baixa biodisponibilidade e o desenvolvimento de resistência farmacológica, o que limita a sua eficácia no tratamento do cancro. Por conseguinte, avanços ao nível da nanotecnologia têm proporcionado abordagens inovadoras no contexto do tratamento oncológico (13).

1.2. Nanotecnologia aplicada ao tratamento do cancro do pulmão

A nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de medicamentos tem por objetivo colmatar os problemas associados às terapêuticas existentes, como referido anteriormente. Os sistemas nanométricos de veiculação de fármacos ou nanossistemas, também chamados de nanopartículas, são maioritariamente estruturas coloidais com tamanho entre 1 e 100 nm, dentro dos quais são incorporadas as substâncias ativas. Permitem proteger as moléculas da degradação, aumentar a sua permeabilidade ou transporte através das membranas biológicas, promover a biodisponibilidade, reduzir a ligação às proteínas plasmáticas e

permitir uma libertação controlada do fármaco com a possibilidade de atingir certos órgãos (14). Para além disso, utilizando nanopartículas também poderá resultar numa libertação mais direcionada dos fármacos anticancerígenos e dos ácidos nucleicos nos tecidos tumorais, o que pode reduzir eficazmente os seus efeitos secundários e melhorar a eficácia terapêutica (13).

As guidelines da Agência Europeia do Medicamento (EMA, do inglês *European Medicines Agency*) definem que “os medicamentos baseados em nanotecnologia, produtos de nanomedicina ou nanomedicamentos, a aplicação médica da nanotecnologia e nanoformulações, são tipicamente medicamentos (que cumprem a definição de medicamento de acordo com a legislação europeia) nos quais pelo menos um componente apresenta um tamanho nanométrico (por exemplo, substância ativa ou excipiente), resultando em propriedades e características específicas definíveis, relacionadas com a aplicação e características específicas da nanotecnologia para a utilização pretendida (via de administração, dose) e associadas a vantagens clínicas esperadas da nanoengenharia” (15). Como mencionado acima, por exemplo a distribuição preferencial para certos órgãos ou tecidos.

Atualmente, estão disponíveis diferentes sistemas nanométricos de fármacos, orgânicos e inorgânicos (ou mistos), tais como nanopartículas poliméricas, lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLN, do inglês *Solid Lipid Nanoparticle*), transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC, do inglês *Nanostructured Lipid Carriers*), nanopartículas metálicas, entre outras (16), mais detalhadas de seguida.

Porém, as guidelines da EMA (15) sobre nanomedicamentos, ressaltam que a definição de nanomedicamentos pode variar de região para região e que não há uma definição única de nanomedicamentos na União Europeia (UE).

1.2.1. Classificação das Nanopartículas

A *guideline* publicada pela EMA apresenta uma classificação para as nanopartículas, de modo a harmonizar internacionalmente a definição e terminologia associadas às nanopartículas para simplificar os processos regulatórios e assegurar uma maior clareza na área. As nanopartículas podem ser divididas em categorias segundo a sua morfologia (nanopartículas, micelas ou nanofibras), a sua estrutura (nanocápsulas, nanoesferas ou nanocristais) ou segundo a sua composição (15). A seguir está apresentada a classificação das nanopartículas segundo a sua composição.

1) Nanopartículas de base polimérica (nanopartículas poliméricas, conjugados proteína-polímero, micelas)

As nanopartículas poliméricas são dispersões sólidas de polímeros biocompatíveis e biodegradáveis que encapsulam e entregam diversos tipos de agentes terapêuticos incluindo macromoléculas biológicas, como proteínas. Para estas nanopartículas podem ser usados polímeros sintéticos ou naturais. Os polímeros sintéticos mais usados são o poliácido lático, o poliácido glicólico, o poli(ácido lático-co-glicólico), a policaprolactona, entre outros (16). É ainda comum modificar a superfície das nanopartículas com polietilenoglicol (PEG), pois impede a ligação de proteínas e anticorpos de forma a aumentar o tempo de circulação no corpo, reduzindo a captação pelos macrófagos. O PEG melhora ainda a estabilidade e a solubilidade das nanopartículas. São frequentemente usados os copolímeros de PEG e poliácido lático (17). Os polímeros sintéticos são menos imunogênicos do que os polímeros naturais. A conjugação de polímeros e fármacos melhora a ação terapêutica destes ao aumentar a solubilidade, proteger o fármaco da degradação enzimática, aumentar o tempo de circulação plasmática ou promover a ligação a órgãos/recetores específicos (17). Os conjugados proteína-polímero são a junção de proteínas com polímeros como o PEG, que levam a um maior tempo de circulação na corrente sanguínea e podem influenciar a atividade biológica do organismo. Por outro lado, as micelas são formadas por moléculas anfífilas, organizadas de modo a apresentarem uma coroa hidrofílica e um núcleo hidrofóbico, o que as torna úteis para fármacos pouco solúveis em água. No entanto, as micelas convencionais baseadas em tensioativos simples, apresentam baixa estabilidade e versatilidade química. Surgiram então nos anos 1990 as micelas poliméricas, formadas por copolímeros anfífilos de alto peso molecular. Estas apresentam maior estabilidade, versatilidade estrutural e capacidade de modulação, permitindo melhor incorporação e libertação controlada dos fármacos, bem como potencial de direcionamento específico a tecidos tumorais (18).

2) Nanopartículas de proteína

As nanopartículas derivadas de proteínas naturais são biodegradáveis, são facilmente metabolizadas e passíveis de modificações na superfície, permitindo a ligação de fármacos e de *targets*. Incluem proteínas hidrossolúveis (como a albumina sérica bovina ou humana) e proteínas insolúveis (como a gliadina, a proteína do glúten encontrada no trigo). As proteínas são consideradas materiais ideais para a formulação de nanopartículas devido às características anfífilas, que lhes permite interagir tanto com o fármaco como com os solventes. A albumina é uma proteína solúvel, e no organismo desempenha um papel essencial na manutenção da pressão osmótica, no transporte de nutrientes, fármacos e

outras moléculas. Devido a propriedades como uma boa estabilidade em diferentes gamas de pH (entre 4 e 9) e a temperaturas até 60°C, é amplamente utilizada na produção de nanopartículas. O facto de a albumina apresentar grupos funcionais reativos (como o amino, tiol e carboxilo) permite que sejam feitas modificações na superfície da nanopartícula, como por exemplo a PEGuilação (19). Como exemplo, temos as nanopartículas estabilizadas por albumina com paclitaxel (Abraxane®) autorizado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos e EMA em 2005 e 2008, respetivamente (20).

3) Nanopartículas de base lipídica

Os nanossistemas lipídicos têm sido considerados ideais para transportar fármacos, pois apresentam diversas vantagens na sua utilização, tais como flexibilidade, biocompatibilidade, são biodegradáveis e, geralmente, são menos tóxicos. Nesta classe, os mais estudados são os lipossomas, mas devido às suas limitações, surgiram as SLN e os NLC (16).

Relativamente aos lipossomas, estes normalmente são constituídos por lípidos encontrados no organismo, como os fosfolípidos e o colesterol. São formados por uma ou mais bicamadas lipídicas concêntricas, separadas por compartimentos aquosos (16). Podem transportar fármacos hidrofílicos, que são encapsulados no centro aquoso, ou fármacos lipofílicos incorporados nas bicamadas lipídicas. O tamanho dos lipossomas influencia a capacidade de carga, a sua estabilidade e o seu perfil de biodistribuição. Tamanhos entre 80 e 200 nm proporcionam maior estabilidade, bem como melhor extravasamento para os tumores. Porém, lipossomas maiores possuem uma maior eficiência de incorporação, no entanto, são menos estáveis e a eliminação da corrente sanguínea é mais rápida (21). Apesar dos lipossomas serem os nanossistemas mais estudados e os mais usados na prática clínica, no geral apresentam pouca capacidade de incorporação, curta semi-vida, sofrem degradação enzimática e apresentam pouca estabilidade (16).

O Doxil® foi o primeiro nanomedicamento a ser aprovado pela FDA em 1995. Na Europa, pela EMA, o Caelyx® e o Myocet® foram aprovados em 1996 e 2000, respetivamente. Tanto o Doxil®, Caelyx® e Myocet® são lipossomas que encapsulam a doxorrubicina, melhorando a sua segurança ao reduzir os seus efeitos cardiotoxicos (20). Porém, nenhum destes tem indicação terapêutica para o cancro do pulmão.

SLNs são nanotransportadores coloidais aquosos formados por lípidos naturais, como os triglicéridos, ácidos gordos e esteróides (sólidos à temperatura corporal ou à temperatura ambiente), estando os fármacos dispersos num núcleo que forma uma matriz lipídica sólida

(22). O seu tamanho varia entre 10-1000 nm (23). Tanto fármacos hidrofóbicos como hidrofílicos podem ser dispersos no núcleo sólido-lipídico. As SLNs são mais seguras do que as nanopartículas poliméricas devido ao facto de não serem usados solventes orgânicos na sua produção, têm demonstrado uma libertação prolongada do fármaco devido à matriz lipídica sólida que faz com que o fármaco seja libertado lentamente e uma maior estabilidade em comparação aos lipossomas (menor degradação e menor risco de fusão das partículas). Porém, como desvantagens, apresentam uma tendência para gelificar, uma incorporação desigual do fármaco devido à sua estrutura cristalina que pode dificultar a distribuição uniforme da substância ativa e pode haver expulsão do fármaco durante o armazenamento devido à reorganização da matriz lipídica sólida ao longo do tempo (22).

Devido às falhas apresentadas pelas SLNs, foram investigados os NLCs, que são sistemas de transporte coloidais também com uma base lipídica. São compostos por lípidos sólidos e lípidos líquidos misturados, que lhes confere uma estrutura menos cristalina e mais desorganizada. A mistura destes lípidos facilita a encapsulação de fármacos hidrofóbicos pois devido à presença de lípidos líquidos impedem que o sistema se torne excessivamente cristalino, mantendo espaços na estrutura onde os fármacos se podem acomodar. Os lípidos sólidos atuam como um reservatório para os fármacos hidrofóbicos, permitindo que se dissolvam e fiquem armazenados dentro da nanopartícula por mais tempo devido à melhor solubilidade das moléculas do fármaco nos lípidos sólidos (22).

4) Nanopartículas inorgânicas

As nanopartículas inorgânicas podem ser produzidas a partir de diferentes metais, tais como prata, ouro, óxido de ferro, de titânio, zinco, alumínio, cobre, entre outras. Apresentam diversas vantagens, tais como a sua pequena relação tamanho/volume, estabilidade e facilidade de deteção, o que os torna úteis não apenas para tratamento, mas também para o diagnóstico (16) do cancro do pulmão, cuja visualização dos limites pode, por vezes, ser difícil. Algumas nanopartículas, tais como nanopartículas de óxido de zinco ou óxido de cobre, induzem a apoptose nas células cancerígenas, o que tem demonstrado potencial como transportadores de fármacos e aplicação como diagnóstico de imagem de tumores. Como exemplo, as nanopartículas de ZnO carregadas com gadolínio foram desenvolvidas para aumentar a absorção da radiação nas células do cancro do pulmão, pois demonstraram elevada citotoxicidade e genotoxicidade e ainda melhoram a visualização por ressonância magnética ou por TC (24).

1.2.2. Regulamentação das nanopartículas

Na UE os nanomedicamentos estão sujeitos ao mesmo regime regulamentar aplicado aos medicamentos e dispositivos médicos, conforme descrito na diretiva 2001/83/EC que estabelece o código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. Na UE, as principais entidades responsáveis por regulamentar os nanomedicamentos são a EMA, as Autoridades Nacionais Competentes e a Comissão Europeia que têm emitido diretivas e documentos de reflexão sobre a utilização e desenvolvimento de nanomedicamentos, para adaptar as normas gerais da indústria farmacêutica às especificidades dos produtos baseados em nanotecnologia (15).

A regulamentação dos nanomedicamentos na UE é uma área complexa e em evolução, e num estudo realizado pelo projeto REFINE [uma estrutura científica regulamentar para produtos e dispositivos médicos baseados em nano(bio)materiais] os resultados revelaram que 50% dos inquiridos considerou que as orientações regulamentares atuais não são claras e são de difícil acesso. Houve ainda um consenso quanto à necessidade de orientações adicionais para uma abordagem de comparabilidade gradual para nanomedicamentos de acompanhamento ou nanosimilares na UE (genéricos), de modo a reduzir a incerteza para a indústria que os desenvolve. E por último, verificou-se que é crucial proceder à harmonização internacional da definição e terminologia relacionadas com os nanomedicamentos para simplificar os processos regulamentares e garantir a clareza e consistência neste âmbito (15).

Mesmo com o crescente interesse na nanotecnologia, existe uma lacuna na literatura científica no que diz respeito aos ensaios clínicos com nanomedicamentos. A base de dados europeia de Registo de Ensaio Clínicos (*UE Clinical Trials Register*) não possui forma de filtrar facilmente os ensaios clínicos que são conduzidos com nanomedicamentos, e assim, não foi aprofundada nenhuma análise a nível europeu. Porém, a Agência Italiana de Medicamentos, conduziu a sua própria análise (15).

A elevada complexidade dos nanomedicamentos dadas as suas estruturas heterogêneas, não permite uma caracterização completa da qualidade físico-química dos mesmos, o que constitui um desafio para a avaliação regulamentar, especialmente para os nanosimilares em comparação com o produto de referência. O modelo tradicional de medicamentos genéricos, que exige que o produto seja exatamente igual ao original em termos de qualidade e bioequivalência no plasma sanguíneo, não é adequado para nanomedicamentos, onde é necessário um método de avaliação diferente, baseado na similaridade e não na identidade absoluta (25). De acordo com a EMA, os atributos críticos de qualidade são importantes para avaliar a *performance in vivo* e uma avaliação não-clínica adicionará dados valiosos

de comparabilidade. Desse modo a EMA propôs uma abordagem faseada composta por três etapas (figura 2): (1) avaliação da qualidade através de ensaios *in vitro* (composição, tamanho das nanopartículas, pureza, estabilidade, etc); (2) estudos não-clínicos de biodistribuição para comprovar que o nanosimilar se comporta de forma semelhante ao original; (3) ensaios clínicos de bioequivalência onde se avalia a farmacocinética, eficácia e segurança. Apenas se a comparabilidade for demonstrada em todas as etapas é que é possível considerar o nanomedicamento equivalente ao nanomedicamento de referência. A ausência de comparabilidade em qualquer uma das fases impede o avanço para a etapa seguinte (25).

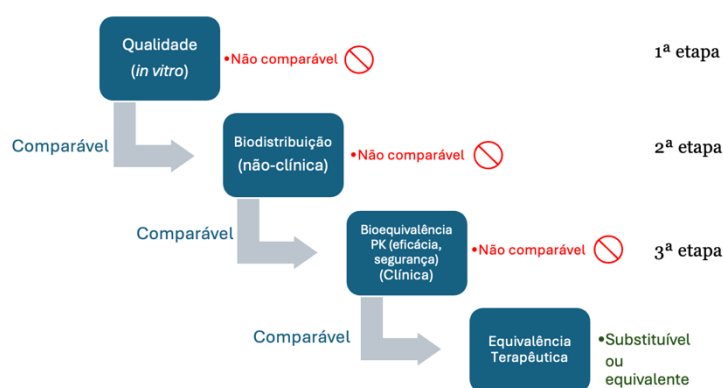


Figura 2 - Abordagem faseada da EMA para avaliação de comparabilidade de nanosimilares. Adaptada de (15).

2. Objetivos

Sendo o cancro do pulmão a principal causa de morte por cancro e o cancro com maior incidência a nível mundial, existe muito investimento na investigação de novas terapêuticas e novas potenciais soluções para esta doença. Apesar do seu potencial, são ainda poucos os nanomedicamentos usados na prática clínica aplicados ao cancro do pulmão, devido à escassez de estudos ou ao insucesso no seu desenvolvimento após a prova de conceito inicial. Deste modo, o presente trabalho de investigação teve como objetivo a análise dos ensaios clínicos em estudo ou concluídos entre 2014 e a atualidade que investigam nanomedicamentos aplicados à terapêutica do cancro do pulmão, com o intuito de identificar os principais candidatos terapêuticos para esta patologia. Os objetivos específicos incluem classificar os diferentes tipos de nanopartículas utilizadas nos ensaios clínicos (lipídicas, poliméricas, proteicas, metálicas, entre outras), analisar os fármacos nanoformulados associando-os aos respetivos subtipos de cancro do pulmão, avaliar as fases de desenvolvimento em que se encontram, relacionar a localização geográfica dos ensaios clínicos com o tipo de entidade promotora, e sempre que disponíveis, analisar os resultados reportados nos ensaios clínicos com foco na eficácia clínica.

3. Metodologias de investigação

3.1. Pesquisa Bibliográfica

A pesquisa bibliográfica foi iniciada na base de dados da Pubmed, com o termo “*lung cancer*”, tendo resultado na obtenção de artigos relevantes sobre o tema que ajudaram a perceber a patologia, a terapêutica existente e os resultados da mesma. As Normas da DGS acerca do diagnóstico e tratamento do CPNPC e do CPPC também serviram de base para perceber os princípios gerais da abordagem à doença.

De modo a analisar as opções terapêuticas à base de nanomedicamentos para perceber melhor a evidência já existente sobre esta temática, também foi realizada uma pesquisa na base de dados Pubmed usando os termos: “*lung cancer*” (*nanoparticles or nanotechnology or liposomes or nanocarriers or nanomedicine*).

3.2. Análise dos ensaios clínicos e critérios de inclusão e exclusão

A pesquisa dos ensaios clínicos foi realizada entre Outubro de 2024 e Maio de 2025 na base de dados ClinicalTrials.Gov (<https://clinicaltrials.gov>). O objetivo foi identificar estudos relacionados com o uso de nanopartículas na abordagem terapêutica do cancro do pulmão. Para garantir uma pesquisa abrangente e incluir as formulações relevantes, a pesquisa foi estruturada em múltiplas etapas. Em cada uma dessas etapas, a pesquisa foi refinada utilizando termos no campo “*Other Terms*”, incluindo: *nanoparticle, liposomal, micellar, micelles, polymer, colloid, dendrimer* e *exosomes*. A seleção destes termos visou evitar a exclusão de estudos pertinentes ao uso de nanopartículas no tratamento do cancro do pulmão. Adicionalmente, três critérios foram comuns em todas as pesquisas:

- Condition/disease: preenchido com “*lung cancer*”, garantindo assim que os ensaios clínicos obtidos eram referentes ao cancro do pulmão;
- Tipo de estudo: o filtro foi ajustado para incluir apenas “estudos intervencionais”, ou seja, ensaios clínicos que avaliam a eficácia e segurança de uma intervenção;
- Data de início dos estudos: foi estabelecido um critério temporal, incluindo ensaios com data de início do estudo posterior a 01/01/2014.

Um outro critério para inclusão dos ensaios clínicos no estudo é o facto dos ensaios terem como objetivo principal a análise da eficácia, segurança, farmacocinética ou biodistribuição do nanomedicamento.

Como critérios de exclusão de ensaios clínicos, excluíram-se todos os ensaios não relacionados com cancro do pulmão, os ensaios que utilizaram os nanomedicamentos apenas como comparadores e aqueles ensaios em que não havia garantia de administração do nanomedicamento durante o ensaio, pois muitos ensaios apresentam esquemas de quimioterapia onde o nab-paclitaxel pode ou não estar incluído, porém o objetivo não foi avaliar a eficácia do nanomedicamento. Excluíram-se também ensaios em população pediátrica, e todos os ensaios clínicos duplicados. Foram ainda excluídos ensaios cuja informação era ambígua, insuficientemente clara e inconsistente, impedindo assim a confirmação da sua aplicação ao contexto de nanomedicamentos e cancro do pulmão. Certos ensaios clínicos terminaram devido à falta de participantes e outros devido à falta de financiamento pelo *Sponsor*, os quais também foram excluídos da avaliação.

4. Resultados e Discussão

A pesquisa na base de dados ClinicalTrials.com resultou num número variável de ensaios clínicos associados a cada termo. A tabela 2 apresenta o número total dos ensaios encontrados para cada termo pesquisado, assim como o número de ensaios clínicos incluídos na análise após a aplicação dos critérios de seleção. Observou-se que os termos “*nanoparticle*” e “*liposomal*” foram os que originaram maior número de registos, refletindo a predominância destes termos no panorama atual da investigação clínica em nanotecnologia para o cancro do pulmão. Por outro lado, termos como “*colloid*”, “*exosomes*” e “*dendrimer*” resultaram em poucos ou nenhuns ensaios elegíveis, demonstrando menos foco da investigação clínica nestas classes.

Tabela 2 - Resultados da pesquisa de ensaios clínicos por termo e número de ensaios incluídos.

Termo pesquisado	Ensaio identificados	Ensaio incluídos	Observações
<i>Nanoparticle</i>	35	15	Apenas uma parte dos ensaios foi selecionada.
<i>Liposomal</i>	45	18	Após remoção de duplicado.
<i>Micellar</i>	1	1	Único ensaio relevante incluído.
<i>Polymer</i>	5	4	Apenas um ensaio considerado relevante.
<i>Colloid</i>	3	0	Todos os estudos excluídos após análise.
<i>Dendrimer</i>	0	0	Nenhum ensaio clínico encontrado.
<i>Exosomes</i>	10	0	O termo refere-se a exossomas como biomarcadores.
<i>Micelles</i>	6	2	Após remoção dos duplicados.

Os critérios de inclusão dos próprios ensaios clínicos visam que todos os participantes tenham idade igual ou superior a 18 anos, e consoante o ensaio, apresentam um determinado estadió da doença com registo histológico ou citológico do tumor. Para

mulheres poderem ser incluídas nestes ensaios clínicos, uma vez que se trata de citotóxicos, devem realizar um teste de gravidez para excluir a hipótese de estarem grávidas, e em determinados ensaios é mesmo necessário utilizar um contraceptivo.

O gráfico da análise das fases dos ensaios clínicos (Fig. 3) evidenciou que a Fase 2 é a mais representada, com 15 ensaios, refletindo o foco na avaliação inicial da eficácia das terapêuticas. De seguida, a Fase 1 e os ensaios em que decorre a Fase 1 e a Fase 2 surgem com uma representação semelhante (9 ensaios cada), indicando um interesse na segurança, tolerabilidade e definição da dose. Já as Fases 3 e 4 estão sub-representadas, com apenas três e dois ensaios, respetivamente. Registou-se ainda um pequeno número de ensaios cuja fase é classificada como “Não aplicável”, o que pode indicar abordagens que não se enquadram nas fases convencionais do desenvolvimento clínico. Esta distribuição sugere que a maioria dos ensaios se encontra nas fases iniciais e intermediárias do desenvolvimento, onde a segurança, estudo e seleção da dosagem e eficácia preliminar são os principais objetivos de investigação.

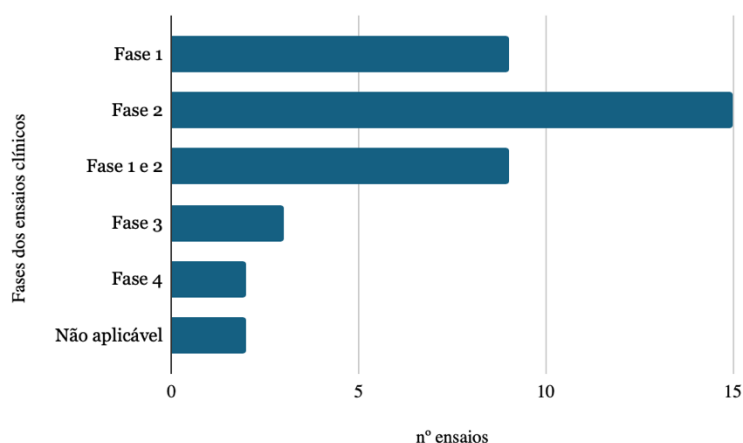


Figura 3 - Gráfico com a análise das fases dos ensaios clínicos.

Após análise da localização dos ensaios clínicos (Fig. 4), os países mais frequentemente identificados foram a China (n=19) e os Estados Unidos da América (EUA) (n=19), ambos com vários ensaios multicêntricos ou exclusivamente conduzidos em cada país. Estes dois países destacaram-se como os principais na condução de ensaios clínicos, quer devido à componente de investigação bem estabelecida quer devido a um elevado investimento em investigação e desenvolvimento. Outros países com menor participação incluem a Austrália (n=3) e Taiwan, Itália, Polónia, Roménia e Rússia com apenas com 2 ensaios clínicos. Os restantes países com apenas uma ocorrência foram agrupados na categoria “Outros” (n=13), de forma a simplificar a visualização gráfica. De referir que apenas dois ensaios clínicos foram conduzidos em múltiplas localizações geográficas. Um desses ensaios envolveu os EUA, Bulgária, Itália, Polónia e Roménia. O outro foi realizado de forma mais alargada,

incluindo os EUA, Austrália, Bélgica, Brasil, China, França, Alemanha, Itália, Hungria, República Checa, Polónia, Roménia, Rússia, Sérvia, Espanha, Taiwan, Turquia e Ucrânia. Estes casos refletem uma abordagem multicêntrica e internacional, permitindo maior diversidade populacional e robustez dos resultados. Resumidamente, os ensaios decorrem maioritariamente em países com sistemas de saúde robustos, centros de investigação avançados e fortes regulamentações clínicas, sendo os EUA e a China os países predominantes na investigação clínica em nanotecnologia.

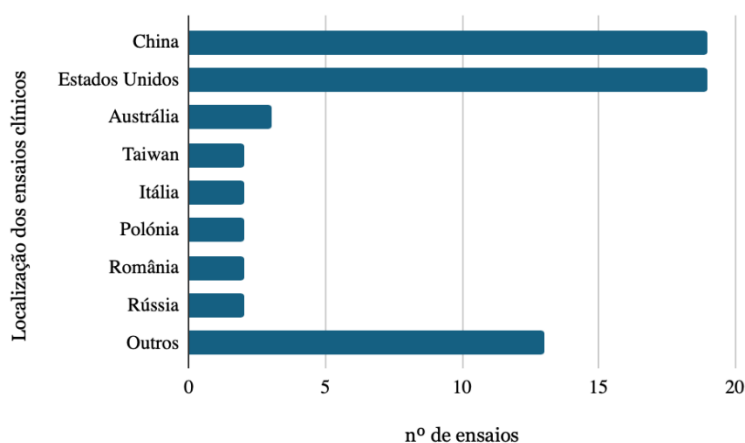


Figura 4 - Gráfico da distribuição geográfica dos ensaios clínicos.

O promotor (ou *Sponsor* do inglês) é a entidade responsável pela condução, supervisão e financiamento de um ensaio clínico e cuja responsabilidade implica a implementação de abordagens proporcionais ao risco para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes no ensaio e a fiabilidade dos resultados do ensaio ao longo do ciclo de vida do ensaio clínico [20]. Analisando os *Sponsors* dos ensaios clínicos incluídos, podemos dividi-los em três grupos: indústrias farmacêuticas e biotecnológicas, universidades e instituições hospitalares e, por último, agências governamentais (como o *National Cancer Institute*). As indústrias farmacêuticas e biotecnológicas representam a maior parte dos *Sponsors* presentes, e focam-se no desenvolvimento de nanopartículas conjugadas com terapêuticas existentes. As universidades e centros de investigação desempenham também um papel relevante, presentes em diversos ensaios clínicos. A baixa presença de entidades públicas enquanto *Sponsors* principais pode sugerir a necessidade de mais financiamento para a investigação clínica. A limitada informação divulgada por parte dos *Sponsors*, quer nos próprios *sites* das empresas/indústrias, quer na base de dados utilizada, dificultou uma análise mais aprofundada acerca de ensaios a decorrer, assim como ensaios terminados cujas conclusões não são disponibilizadas.

A análise dos ensaios clínicos com base na classe de nanopartículas utilizadas (Fig. 5) evidencia que a classe mais estudada são os lipossomas. O termo “*nanoparticle*” revelou-se

o mais recorrente na pesquisa, possivelmente por se tratar de um conceito mais amplo e menos restritivo, englobando assim uma grande variedade de nanotecnologias (tais como lipossomas, micelas, nanopartículas poliméricas, etc). Esta terminologia pode justificar o facto de ter originado um número significativo de estudos identificados nos resultados. No caso dos “*lipossomas*” o elevado número de ensaios encontrados está em concordância com a realidade clínica atual, pois tem sido a tecnologia mais estudada. Esta predominância dos lipossomas é sustentada na literatura científica, que aponta os lipossomas como a nanotecnologia mais bem estabelecida.

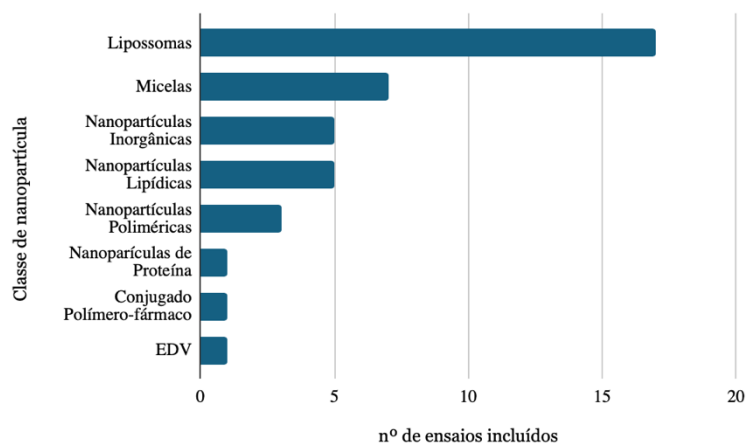


Figura 5 - Gráfico da análise das classes de nanopartículas utilizadas nos ensaios clínicos. EDV- minicélulas bacterianas não viáveis.

Nanopartículas Poliméricas

Após triagem dos ensaios obtidos, relativamente às nanopartículas poliméricas foram identificados três ensaios clínicos no tratamento do cancro do pulmão (Tabela 3). Um dos estudos refere-se a uma monoterapia com o BIND-014, que é uma nanopartícula composta por um núcleo hidrofóbico de ácido polilático que encapsula o docetaxel e uma coroa de PEG hidrofílico com ligandos direcionados para o antígeno de membrana específico da próstata (26). Este estudo com BIND-014 revelou que permanece mais tempo no plasma e é eliminado mais lentamente, porém o perfil de toxicidade é semelhante ao do docetaxel convencional. Apresentou neutropenia, fadiga e mucosite. Os outros dois estudos combinaram a mesma nanopartícula, o EPO057, administrada em conjunto com o olaparib. O EPO057 é uma nanopartícula polimérica de ciclodextrina com camptotecina.

Tabela 3 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às nanopartículas poliméricas.

Título do estudo (referência)	Fase do estudo (nº de participantes)	Fármaco / via de admin.	Estadio do cancro	Objetivos do estudo	Data de início : fim (estimada)	Sponsor/ país
A Study of BIND-014 (Docetaxel Nanoparticles for Injectable Suspension) as Second-line Therapy for Patients with KRAS Positive or Squamous Cell Non-Small Cell Lung Cancer (NCT02283320)	Fase 1 (69)	Docetaxel/ via IV	CPNPC KRAS positivo e CPNPC escamoso	Estudar a segurança e eficácia do BIND-014 como segunda linha em doentes com CPNPC KRAS positivo e CPNPC escamoso com progressão da doença após tratamento com quimioterapia com derivados da platina.	2014-09 : 2016-04	BIND Therapeutics/ Estados Unidos e Rússia
Trial of EPO057, a Nanoparticle Camptothecin with Olaparib in people with relapsed/refractory small cell lung cancer (NCT02769962)	Fase 1 e 2 (136)	Camptotecina/ via IV	CPPC	Testar a segurança e a dose máxima tolerada e avaliar a eficácia de EPO057 em associação com olaparib.	2016-05-09 : 2027-12-31	National Cancer Institute/ Estados Unidos
EPO057 in Combination with Olaparib in Relapsed Advanced Gastric Cancer and Small Cell Lung Cancer (NCT05411679)	Fase 2 (30)	Camptotecina/ via IV	CPNPC em estadio avançado com recidivas	Avaliar a eficácia do EPO057 combinado com olaparib. Os objetivos secundários são avaliar o controlo da progressão da doença.	2023-04 : 2024-12	Ellipses Pharma / China, Coreia e Taiwan

Abreviaturas: CPNPC- cancro do pulmão de não-pequenas células; CPPC- cancro do pulmão de pequenas células; IV- intravenosa; KRAS- oncogene homólogo do vírus Kirsten do sarcoma de rato.

Nanopartículas Lipídicas (excluindo lipossomas)

Nesta classe de nanopartículas incluíram-se cinco ensaios clínicos (Tabela 4). As nanopartículas lipídicas nestes ensaios estão associadas sobretudo ao transporte de material genético (DNA plasmídico ou RNA mensageiro) onde se destacam duas estratégias principais:

- 1) Terapia génica com TUSC2 (REQORSA®): A empresa Genprex desenvolve abordagens inovadoras baseadas em reintroduzir genes supressores de tumores para combater os cancros, dos quais o nanomedicamento REQORSA® que é uma nanopartícula lipídica catiónica composta por 1,2-dioleoil-3-trimetilamónio e colesterol, que facilita a entrega do gene supressor tumoral (TUSC2) sob a forma de DNA plasmídico (27). De momento a empresa foca-se nos ensaios clínicos Acclaim-1 que associa REQORSA® e osimertinib para doentes com CPNPC em estadió avançado com mutação EGFR e no ensaio Acclaim-3 destinado a doentes com CPPC em estadió avançado que combina REQORSA® e atezolizumab. De notar que em janeiro de 2020, o REQORSA® recebeu a designação *Fast Track* pela FDA em associação com Tagrisso® (osimertinib) para o tratamento de CPNPC com mutações EGFR, cujos tumores progrediram após o tratamento com Tagrisso® (28). Em junho de 2023 a FDA concedeu novamente a designação de *Fast Track* para a associação de REQORSA® e Tecentriq® (atezolizumab) como terapia de manutenção para o CPPC em estadió avançado. Em agosto de 2023 a FDA designou REQORSA® como um medicamento órfão em CPPC (29).
- 2) Imunoterapia baseada em RNA mensageiro (MT-302): O MT-302 combina nanotecnologia lipídica e imunoterapia tumoral direcionada. O MT-302 é uma nanopartícula que encapsula mRNA que instrui células imunes, especialmente células mieloides, a expressarem a ferramenta CAR (recetor quimérico de antígeno). O CAR contém um ligante TROP2 que reconhece a proteína TROP2 nas células tumorais, e uma proteína CD89 que ativa as células mieloides. Assim que o CAR se liga à proteína TROP2 tumoral, as células mieloides atacam o tumor (30).

Tabela 4 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às nanopartículas lipídicas (excluindo lipossomas).

Título do estudo (Referência)	Fase do estudo (nº de participantes)	Fármaco/ via de admin.	Estadio do cancro	Objetivos do estudo	Data de início : fim (estimada)	Sponsor/ país
TUSC2-nanoparticles and Erlotinib in Stage IV Lung Cancer (NCT01455389)	Fase 1 e 2 (25)	TUSC2 gene/ via IV	CPNPC em estadio IV ou recorrente	O objetivo da fase 1 do estudo é encontrar a dose mais elevada de DOTAP:colesterol-TUSC2 que pode ser administrada com segurança em associação com Tarceva (erlotinib). O objetivo da fase 2 é saber se esta associação pode ajudar a controlar o CPNPC.	2014-01-02 : 2020-09-28	Genprex, Inc / Texas, Estados Unidos
Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Osimertinib in Patients With Advanced Lung Cancer Who Progressed on Osimertinib (Acclaim-1) (NCT04486833)	Fase 1 e 2 (158)	Quaratusugene Ozeplasmid/ via IV	CPNPC com mutação EGFR	Determinar a eficácia e a segurança do REQORSA® com osimertinib em doentes com CPNPC com mutação EGFR, cuja doença progrediu com tratamento com osimertinib.	2021-09-03 : 2029-03	Genprex, Inc./ Estados Unidos
Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) in Combination with Pembrolizumab in Previously Treated Non-Small Lung Cancer (Acclaim-2) (NCT05062980)	Fase 1 e 2 (180)	Quaratusugene Ozeplasmid/ via IV	CPNPC	Avaliar a segurança e eficácia do REQORSA® em conjunto com pembrolizumab em doentes com CPNPC.	2022-03-30 : 2025-02-03	Genprex, Inc./ Estados Unidos
Study of MT-302 in Adults With Advanced or Metastatic Epithelial Tumors (MYE Symphony) (NCT05969041)	Fase 1 (48)	MT-302 / via IV	Cancro epitelial avançado (CPNPC)	Avaliar a segurança, farmacocinética, farmacodinâmica do MT-302.	2023-08-02 : 2028-08-31	Mieloid Therapeutics / Austrália
Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) and Atezolizumab Maintenance Therapy in ES-SCLC Patients (Acclaim-3) (NCT05703971)	Fase 1 e 2 (62)	Quaratusugene Ozeplasmid (Reqorsa) / via IV	CPPC com tumor extenso	Avaliar a combinação de REQORSA® com atezolizumab como terapêutica de manutenção para doentes com CPPC em estado avançado. A fase 1 corresponde à fase de escolha da dose adequada, e a fase 2 corresponde à avaliação da segurança e eficácia.	2024-05-09 : 2027-08	Genprex, Inc./ Estados Unidos

Abreviaturas: CPNPC- cancro do pulmão de não-pequenas células; CPPC- cancro do pulmão de pequenas células; DOTAP- 1,2-dioleoil-3-trimetilamónio; IV- intravenosa.

Lipossomas

Dos 45 ensaios clínicos identificados inicialmente, e após a aplicação dos critérios de elegibilidade, apenas 17 foram considerados relevantes (Tabela 5). Os lipossomas de irinotecano destacam-se como as formulações mais investigadas, presente em mais de metade dos ensaios (10/17), com o propósito de melhorar a estabilidade do irinotecano e prolongar o tempo na circulação sanguínea. Ligam-se aos tecidos do tumor devido à alta permeabilidade e é expectável reduzirem a toxicidade e aumentarem a eficácia do fármaco. A junção de imunoterapia (pembrolizumab, serplulimab, adebrelimab, ivonescimab), está a expandir-se nos ensaios recentes, o que sugere uma sinergia entre a libertação lipossomal e a resposta imune. Contudo, neste estudo foi apenas identificado um ensaio de imunolipossomas, o MM-310, uma formulação de lipossomas de pró-fármaco de docetaxel. Os lipossomas ligam-se ao recetor da proteína EphA2 das células cancerígenas. Neste estudo, o pró-fármaco é sensível ao pH, ou seja, é ativado quando exposto ao pH ácido do tumor e converte o pró-fármaco na sua forma ativa (31). Porém o ensaio encontra-se parado desde 2018.

O SMP-3124LP é um lipossoma que encapsula um inibidor da enzima *Checkpoint* Cinase 1 (CHK1). A CHK1 é uma serina/treonina cinase, que depende de ATP, é ativada pela resposta a danos no DNA e medeia a verificação do ciclo celular. É essencial para reparar o DNA danificado e desempenha um papel fundamental na resistência aos agentes quimioterapêuticos. Assim sendo, após a administração do SMP-3124LP inibe-se a enzima CHK1, impede-se que o DNA danificado seja reparado, o que resulta numa acumulação de DNA danificado, na paragem do ciclo celular e indução da apoptose (32).

Na Tabela 5 também se encontra descrito um estudo com PLM60 que consiste num lipossoma de mitoxantrona PEGuilado, que atua como inibidor da topoisomerase II, impedindo a replicação do DNA tumoral. A mitoxantrona está encapsulada nos lipossomas em pequenas vesículas unilamelares, feitas de uma membrana lipídica sólida, o que melhora a sua farmacocinética e biodistribuição (33).

O estudo com FF-10832, um lipossoma com gemcitabina, inicialmente determina a dose apropriada e segue-se depois o estudo em 2 cohorts: cancro urotelial e CPNPC, divididos em 4 grupos. Este ensaio clínico distribuiu aleatoriamente doentes com CPNPC em dois grupos: um recebe apenas o FF-10832 e outro recebe FF-10832 + pembrolizumab.

Tabela 5 - Análise dos ensaios clínicos relativos aos lipossomas.

Título do estudo (Referência)	Fase do estudo (nº de participantes)	Fármaco / via de admin.	Estadio do cancro	Objetivos do estudo	Data de início : fim (estimada)	Sponsor/ país
Paclitaxel Liposome for Squamous Non-Small-cell Lung Cancer Study (LIPUSU) (NCT02996214)	Fase 4 (536)	Paclitaxel/ via IV	CPNPC estadio IIIB ou IV	Investigar a eficácia e a segurança de lipossomas de paclitaxel e cisplatina comparado com gemcitabina e cisplatina como 1ª linha.	2016-11 : 2020-06	Nanjing Luye Sike Pharmaceutical Co., Ltd./ China
A Study Evaluating MM-310 in Patients With Solid Tumors (NCT03076372)	Fase 1 (34)	Pró-fármaco de Docetaxel/ via IV	CPNPC e CPPC	Determinar a dose máxima tolerada de MM-310 em monoterapia.	2017-02-22 : 2018-12	Merrimack Pharmaceuticals/ Estados Unidos
β-Elemene Combine With EGFR-TKI for Advanced EGFR-TKI-resistant NSCLC (NCT03123484)	Fase 2 (80)	β-Elemene/ via IV	CPNPC com mutação EGFR que com EGFR-TKI tiveram progressão da doença	Explorar a eficácia de lipossomas de β-elemene (fármaco extraído da curcuma) em conjunto com EGFR-TKI em CPNPC avançado com resistência aos EGFR-TKI.	2017-04 : 2019-10	ChinaMedical University/ China
Study of Irinotecan Liposome Injection (ONIVYDE®) in Patients With Small Cell Lung Cancer (RESILIENT) (NCT03088813)	Fase 3 (491)	Irinotecano / via IV	CPPC	Avaliar os lipossomas de irinotecano (ONIVYDE) <i>versus</i> topotecano em doentes com CPPC cuja doença progrediu após derivados de platina como 1ª linha terapêutica.	2018-04-25 : 2023-07-27	Ipsen/ Estados Unidos Austrália, Bélgica, Brasil, China, França, Alemanha, Itália, Hungria, República Checa, Polónia, România, Rússia, Sérvia, Espanha, Taiwan, Turquia, Ucrânia
A Study of FF-10850 Topotecan Liposome Injection in Advanced Solid Tumors Including Merkel Cell Carcinoma (NCT04047251)	Fase 1 (96)	Topotecano/ via I	Tumores sólidos incluindo CPPC	Determinar o perfil de segurança, a dose máxima tolerada, a dose limite de toxicidade, e a dose recomendada para a fase 2 de FF-108050 (lipossomas de topotecano).	2019-11-14 : 2026-07	Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc./ Estados Unidos

A Study of PLM60 in Subjects With Relapsed Small-cell Lung Cancer After Platinum-based First-Line Chemotherapy (NCT04352413)	Fase 2 (45)	Mitoxantrona/ via IV	CPPC	Observar a eficácia do PLM60 no tratamento do CPPC e explorar a segurança e a farmacocinética do PLM60.	2020-06-18 : 2022-04-29	CSPC ZhongQi Pharmaceutical Technology Co., Ltd. / China
Irinotecan Hydrochloride Liposome Injection (LY01610) For Small Cell Lung Cancer (NCT04381910)	Fase 2 (66)	Irinotecano/ via IV	CPPC	Avaliar a eficácia e segurança do LY01610 (irinotecano lipossomal) em doentes com CPPC avançado que progrediu após a terapêutica com derivados de platina.	2020-09-28 : 2023-03-04	Luye Pharma Group Ltd./ China
Study of Irinotecan Liposome Injection as Second-line Regimen in Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC) (NCT04727853)	Fase 2 (66)	Irinotecano/ via IV	CPPC	Avaliar se há progressão de CPPC com lipossomas de irinotecano, como 2ª linha, após falha terapêutica com derivados de platina.	2021-03-01 : 2022-04-26	CSPC Ouyi Pharmaceutical Co., Ltd./ China
A Study to Evaluate Safety, Efficacy of FF-10832 in Combo With Pembrolizumab in Urothelial & Non-small Cell Lung Cancer (NCT05318573)	Fase 2 (120)	Gemcitabina/ via IV	CPNPC terapêutica com anti-PD-1 ou anti-PD-L1 tenha falhado	Determinar a dose apropriada, avaliar a segurança de FF-10832 e de FF-10832 + pembrolizumab e registar dados sobre a sua eficácia antitumoral.	2022-06-01 : 2029-11	Fujifilm Pharmaceuticals U.S.A., Inc. / Estados Unidos
Irinotecan Liposome Combined With Anlotinib as Second-line Regimen for SCLC (NCT06258642)	Não aplicável (39)	Irinotecano / via IV	CPPC	Avaliar a eficácia e a segurança do irinotecano lipossomal combinado com anlotinib para CPPC recidivante, que progrediu em ou menos de 6 meses após a terapia de primeira linha à base de platina.	2024-02 : 2025-12	Fudan University/ China
Study of LY01610 in Patients With Recurrent Small Cell Lung Cancer (NCT06128837)	Fase 3 (686)	Irinotecano/ via IV	CPPC recorrente	Comparar a eficácia e segurança do LY01610 (irinotecano lipossomal) versus topotecano em doentes com CPPC recorrente.	2024-03-03 : 2028-10	Luye Pharma Group Ltd./ China
Study on the Therapeutic Effect of Irinotecan Liposomes in Small Cell Lung Cancer (NCT06467786)	Fase 4 (24)	Cloridrato de irinotecano / via IV	CPPC	Avaliar a eficácia e segurança de lipossomas de irinotecano com quimioterapia com cisplatina ou carboplatina, no tratamento de doentes com CPPC que tiveram progressão da doença após 6 meses do uso de platina.	2024-03-15 : 2028-09-15	Tang-Du Hospital/ China

Liposomal Irinotecan Combination Regimen for First-line Treatment of Small Cell Lung Cancer (NCT06462105)	Não aplicável (60)	Irinotecano / via IV	CPPC avançado	Avaliar a eficácia e segurança de um novo regime de tratamento e comparar o conjunto de irinotecano lipossomal + carboplatina + serplulimab <i>versus</i> o regime padrão de etoposido + carboplatina + serplulimab	2024-07-05 : 2027-06-30	Zhou Chengzhi/ Sem localização ainda
SMP-3124LP in Adults with Advanced Solid Tumors (NCT06526819)	Fase 1 e 2 (120)	Inibidor da cinase checkpoint 1/ via IV	CPNPC	Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e atividade antitumoral do SMP-3124LP em doentes com tumores sólidos avançados.	2024-08-14 : 2029-05	Sumitomo Pharma America, Inc./ Estados Unidos e Japão
Liposomal Irinotecan and Apatinib in ES-SCLC (LIAES) (NCT06749691)	Fase 2 (30)	Irinotecano/ via IV	CPPC avançado	Avaliar a segurança e eficácia do irinotecano lipossomal com apatinib em doentes com progressão da doença após a 1ª linha (etoposido com platina e imunoterapia).	2024-12-28 : 2027-12	Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University/ China
Irinotecan Liposome (II) or Etoposide Combined With Adebrelimab and Carboplatin in the Treatment of ES-SCLC (NCT06739928)	Fase 2 (120)	Irinotecano	CPPC avançado	Avaliar a segurança e eficácia de lipossomas de irinotecano ou etoposido combinado com adebrelimab e carboplatina como 1ª linha no tratamento de CPPC avançado. O endpoint primário do estudo é a proporção de doentes vivos após 1 ano de tratamento.	2025-01-01 : 2027-12-30	Guangzhou Institute of Respiratory Disease/ China
Irinotecan Liposome(II) Combined with Iponescimab as Second-line Treatment for Small Cell Lung Cancer: a Prospective, Single-arm, Multicenter Clinical Study (NCT06820762)	Fase 2 (40)	Irinotecano/ via IV	CPPC	Avaliar a eficácia e a segurança dos lipossomas de irinotecano em associação com ivonescimab como 2ª linha terapêutica em doentes com CPPC, cuja 1ª linha terapêutica tenha falhado (quimioterapia com ou sem inibidores do checkpoint).	2025-02-28 : 2027-12-31	The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University/ China

Abreviaturas: CHK1- do inglês *Checkpoint Kinase 1*; CPNPC- cancro do pulmão de não-pequenas células; CPPC- cancro do pulmão de pequenas células; EGFR- Gene do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico; IV- intravenosa; TKI- Inibidores das Cinases de Tirosina.

Micelas

Foram identificados 7 ensaios clínicos (Tabela 6) que utilizam micelas poliméricas como forma de entrega de fármacos no tratamento do cancro do pulmão, incluindo tanto formulações terapêuticas como o paclitaxel ou cisplatina quer como agentes de imagem intraoperatória como o ONM-100. Este último utiliza a tecnologia de micelas sensíveis ao pH para encapsular um corante fluorescente, a pegsitacianina. A micela permanece inativa a pH fisiológico até à exposição ao microambiente tumoral ácido, que desencadeia a dissociação da micela e expressão da fluorescência, tornando os tumores visíveis durante a cirurgia (34). O estudo de fase 3 usa como veículo de formulação um co-polímero anfifílico com uma cabeça hidrofílica de PEG e uma cauda hidrofóbica de ácido poli(D,L-láctico) onde é incorporado o paclitaxel. Este estudo demonstrou uma melhor eficácia com as micelas de paclitaxel em associação com cisplatina do que com paclitaxel convencional, assim como reduziu os efeitos adversos devido à libertação precisa no local do tumor. A empresa planeia desenvolver mais estudos com imunoterapia para maximizar e melhorar a sobrevivência dos doentes com CPNPC (35).

Tabela 6 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às micelas poliméricas.

Título do estudo (Referência)	Fase do estudo (nº de participantes)	Fármaco/ via de admin.	Estadio do cancro	Objetivos do estudo	Data de início : fim (estimada)	Sponsor/ País
Combination Therapy with NC-6004 and Gemcitabine in Advanced Solid Tumors or Non-Small Cell Lung, Biliary and Bladder Cancer (NCT02240238)	Fase 1b e 2 (119)	Cisplatina /via IV	Parte 1- tumor sólido avançado; Parte 2- Estadio IV de CPNPC escamoso	Avaliar a segurança, a eficácia e a tolerabilidade do NC-6004 (micelas de cisplatina) com gemcitabina. Na parte 1 do estudo determinam-se as toxicidades limitantes da dose, a dose máxima tolerada, e a dose recomendada. A fase 2, avalia a eficácia clínica, a segurança e a tolerabilidade.	2014-05 : 2019-05-06	NanoCarrier Co., Ltd / Estados Unidos, Bulgária, Itália, Polónia, Romania
A Study to Evaluate ONM-100, an Intraoperative Fluorescence Imaging Agent for the Detection of Cancer (NCT03735680)	Fase 2 (30)	Pegsitacianina/ via IV	Tumores sólidos, incluindo CPNPC	Avaliar se o ONM-100 permite que os cirurgiões visualizem melhor os limites do tumor durante a cirurgia.	2019-08-09 : 2021-11-18	OncoNano Medicine, Inc./ Estados Unidos
A Study to Evaluate Pegsitacianine, an Intraoperative Fluorescence Imaging Agent for the Detection of Lung	Fase 2 (24)	Pegsitacianina/ via IV	Tumor no pulmão	Avaliar se a pegsitacianina é benéfica como adjuvante para a cirurgia standard para ressecção de tumores malignos no pulmão.	2022-04-13 : 2022-08-31	OncoNano Medicine, Inc. /Estados Unidos

Malignancies (NCT05048082)						
Study of Polymeric Micellar Paclitaxel, Platinum Combined With Sindilizumab Injection for Advanced Non-squamous NSCLC (NCT05782426)	Fase 2 (28)	Paclitaxel / via IV	CPNPC avançado ou metastizado sem mutação EGFR ou rearranjo ALK	Avaliar a segurança e eficácia das micelas poliméricas de paclitaxel injetáveis, com cisplatina ou carboplatina em conjunto com sindilizumab como 1ª linha terapêutica.	2023-03-15 : 2026-01-31	Jiangsu Cancer Institute & Hospital / China
Clinical Efficacy and Safety of Paclitaxel Polymeric Micelles for Injection in the Treatment of Patients With Taxans-resistant Pancreatic Adenocarcinoma, Cholangiocarcinoma, Lung Cancer, Gastric Cancer, Esophageal Carcinoma, or Breast Cancer (NCT06199895)	Fase 2 (25)	Paclitaxel / via IV	Cancro do pulmão avançado	Avaliar a eficácia e segurança de micelas poliméricas de paclitaxel em diversos carcinomas, nomeadamente em cancro do pulmão, que são resistentes a taxanos.	2023-11-28 : 2025-11	Liu Huang/ China
Study of Paclitaxel Micelles for Injection in Chinese Patients with Advanced Solid Tumors (NCT04778839)	Fase 1 (98)	Paclitaxel / via IV	Tumores sólidos em estado avançado (CPNPC)	Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética, eficácia preliminar e determinar a toxicidade limitante da dose e a dose máxima tolerada de micelas de paclitaxel, e explorar as dosagens clínicas de fase 2	2021-03-04 : 2024-12-31	First Affiliated Hospital of Zhejiang University/ China
Paclitaxel Micelles for Injection/ Paclitaxel Injection in Combination with Cisplatin for First-line Therapy of Advanced NSCLC (NCT02667743)	Fase 3 (454)	Paclitaxel / via IV	CPNPC avançado ou metastizado	Demonstrar se as micelas poliméricas podem substituir as formulações convencionais de paclitaxel com eficácia igual ou superior, mas com um perfil de segurança mais favorável, no contexto do tratamento de 1ª linha do CPNPC avançado. Ao grupo experimental são administradas micelas poliméricas de paclitaxel + cisplatina, e o grupo comparador recebe paclitaxel convencional + cisplatina.	2015-05 : 2021-12	Shanghai Yizhong Pharmaceutical Co., Ltd. / China

Abreviaturas: ALK- cinase de linfoma anaplásico; CPNPC- cancro do pulmão de não-pequenas células; CPPC- cancro do pulmão de pequenas células; EGFR- Gene do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico; IV- intravenosa.

Nanopartículas inorgânicas

São 5 os ensaios incluídos no estudo (Tabela 7) que exploraram o uso de nanopartículas inorgânicas. As principais tecnologias utilizadas são as nanopartículas de óxido de háfnio (NBTXR₃), nanopartículas à base de gadolínio (AGuIX) e nanopartículas de carbono de ferro (CNSI-Fe⁺²).

Tabela 7 - Resumo dos ensaios clínicos relativos às nanopartículas inorgânicas.

Título do estudo (Referência)	Fase do estudo (nº de participantes)	Fármaco / via de admin.	Estádio do cancro	Objetivos do estudo	Data de início : fim (estimada)	Sponsor/ país
NBTXR ₃ and Radiation Therapy for the Treatment of Inoperable Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer (NCT04505267)	Fase 1 (24)	Óxido de háfnio/ intratumoral	CPNPC locorregional, irreseccável e recorrente (estadio I até IIIC)	Investigar a melhor dose e quais os efeitos secundários do NBTXR ₃ quando administrado em conjunto com radioterapia. Avaliar a segurança para a fase 2.	2021-02-10 : 2026-03-31	M.D. Anderson Cancer Center/ Estados Unidos
Nano-SMART: Nanoparticles with MR guided SBRT in Centrally Located Lung Tumors and Pancreatic Cancer (NCT04789486)	Fase 1 e 2 (100)	Gadolínio/ via IV	Tumor localizado e centrado	Avaliar a eficácia e segurança de nanopartículas de gadolínio e radioterapia de alta precisão em comparação com a radioterapia SMART sozinha.	2021-05-27 : 2027-09-10	Dana-Farber Cancer Institute /Estados Unidos
Stereotactic Brain-directed Radiation with or without AguiX Gadolinium-Based Nanoparticles in Brain Metastases (NCT04899908)	Fase 2 (134)	Gadolínio/ via IV	Cancro do pulmão com metástases no cérebro	Avaliar se as nanopartículas de gadolínio melhoram a atividade da radiação AGuIX, em doentes com metástases no cérebro.	2021-09-15 : 2026-02	Dana-Farber Cancer Institute / Estados Unidos
Carbon Nanoparticle-Loaded Iron (CNSI-Fe (II)) in the Treatment of Advanced Solid Tumor (NCT06048367)	Fase 1 (24)	Ferro / intratumoral	Cancro do pulmão-tumor sólido avançado	Avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e eficácia das nanopartículas de carbono carregadas com ferro.	2022-10-14: 2024-02-29 (ainda a recrutar)	Sichuan Enray Pharmaceutical Sciences Company/ China
Phase I/II Randomized Study of NBTXR ₃ Activated by Abscopal or RadScopal Radiation in Combination With Immunotherapy (Anti-PD-1/L-1) for Patients With Advanced Solid Malignancies (NCT05039632)	Fase 1 e 2 (40)	Óxido de háfnio/ intratumoral	Tumor sólido com metástases no pulmão	Estudar os efeitos adversos e os possíveis benefícios do NBTXR ₃ ativado por radioterapia e imunoterapia com anticorpos monoclonais, como o nivolumab, em conjunto no tratamento de doentes com tumores sólidos com metástases nos pulmões.	2023-05-08 : 2026-02-01	M.D. Anderson Cancer Center/ Texas, Estados Unidos

Abreviaturas: CPNPC- cancro do pulmão de não-pequenas células; CPPC- cancro do pulmão de pequenas células; IV- intravenosa; SBRT- radioterapia estereotáxica corporal.

Um estudo em ratinhos, demonstrou que o CNSI-Fe (nanopartículas de carbono com ferro) após injeção intratumoral, fica maioritariamente retido no tecido tumoral, atingindo mesmo uma atividade antitumoral comparável à da cisplatina. Foi descrito que se geraram radicais hidroxilo nos tecidos tumorais, o que provocou danos oxidativos significativos, mas como as nanopartículas ficaram restritas no tumor, não alteraram os níveis noutros tecidos saudáveis, o que indicou baixa toxicidade sistémica (36).

O NBTXR3 pertence a uma categoria de medicamentos chamados de "*radioenhancer*", ou seja, um intensificador da radioterapia. São nanopartículas de óxido de háfnio, que durante a radioterapia absorvem a radiação e geram uma maior quantidade de radicais livres reativos no local do tumor. Estas nanopartículas induzem ferroptose através da permeabilização da membrana dos lisossomas, o que leva à morte celular imunogénica potenciando assim a destruição de células tumorais e a resposta imunológica (37).

Outros estudos incluíram o AGuIX, uma nanopartícula de polissiloxano com gadolínio, o mesmo metal usado em ressonâncias magnéticas com contraste. O AGuIX é administrado para ajudar a radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) a ser mais eficaz. A fase 1 visou determinar a dose segura de AGuIX para cada tipo de cancro, e a fase 2 a avaliação da eficácia terapêutica de SBRT com AGuIX em comparação com a radioterapia guiada por ressonância magnética.

Outras nanopartículas- Outras nanopartículas que foram reportadas num único ensaio clínico são apresentadas na Tabela 8.

Nanopartículas de proteína: O ensaio clínico refere-se às nanopartículas de albumina de paclitaxel para os estadios IIB e IIIA de CPNPC. O objetivo principal é observar a segurança e eficácia. Decorre na China, promovido pela Universidade Zhejiang. A data prevista de início do estudo seria em janeiro de 2014, porém, não há *updates* do estudo desde 19-12-2013, quando o mesmo foi submetido.

Conjugado Polímero-Fármaco: Foi identificado apenas um ensaio clínico que recorre a um conjugado polímero-fármaco. Este ensaio, de fase 1, aplica-se a doentes com CPNPC em estadio IV, promovido pela empresa AbelZeta, Inc., nos EUA. O estudo avalia o C-TILO51, que contém *Tumor-Infiltrating Lymphocytes* que são glóbulos brancos que migraram da corrente sanguínea para o tumor. A sua presença indica uma resposta imunitária contra o tumor. Assim o C-TILO51 baseia-se em linfócitos extraídos dos tumores de cada participante, expandidos em laboratório e reintroduzidos no doente para reforçar a resposta imunitária contra o cancro (38), em associação com o

NKTR-255 que é um conjugado de polímero (PEG) com uma forma modificada da citocina interleucina-15. Esta formulação visa estimular a proliferação e sobrevivência das células T CD8+ de memória e as células *Natural Killer*, fundamentais na resposta imunitária antitumoral. Este ensaio representa uma abordagem inovadora dentro do campo de nanomedicamentos aplicados ao cancro do pulmão.

Nanopartículas de minicélulas derivadas de bactérias: Este estudo avalia os TargomiRs, que são uma terapêutica nanotecnológica baseada em minicélulas bacterianas não viáveis (EDV *nanocells*), que são carregadas com miméticos de microRNA e revestidas com anticorpos anti-EGFR que permitem o direcionamento específico a células tumorais que expressem o recetor EGFR. Os EDVs entregam miméticos do miRNA da família miR-16 que apresentam uma função supressora tumoral, como apoptose e inibição da proliferação celular. Quando os EDVs se ligam ao recetor EGFR das células tumorais sofrem endocitose e dá-se assim a entrega do miRNA (39). O ensaio é promovido pela *Asbestos Diseases Research Foundation* na Austrália.

Tabela 8- Análise de ensaios clínicos com diferentes classes de nanopartículas.

Título do estudo (referência)	Fase do estudo (nº de participantes)	Classe de nanopartícula	Fármaco / via de admin.	Tipo de cancro (estadio)	Objetivos do estudo	Data de início : fim (estimada)
Neoadjuvant Chemotherapy of Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel in Lung Cancer (NCT02016209)	Fase 2 (30)	Nanopartícula de proteína	Paclitaxel/ via IV	(IIB e IIIA)	Analisar a segurança e eficácia de quimioterapia com nanopartículas de paclitaxel ligado à albumina em associação com fármacos à base de platina, como carboplatina ou cisplatina	2014-01 : sem updates desde 2013
C-TILO51 in Non-Small Cell Lung Cancer (NCT05676749)	Fase 1 (20)	Conjugado proteína-polímero	C-TILO51 e IL-15 (NKTR-255)/ via IV	CPNPC (IV)	Avaliar se a combinação de 2 fármacos experimentais (C-TILO51 e o NKTR-255) quando administrados com pembrolizumab, são uma opção para CPNPC.	2024-02-29 : 2027-08-01
MesomiR 1: A Phase I Study of TargomiRs as 2nd or 3rd Line Treatment for Patients With Recurrent MPM and NSCLC (NCT02369198)	Fase 1 (27)	Minicélulas bacterianas não viáveis (EDV)	miR-16 mimético/ via IV	CPNPC	Avaliar a segurança, tolerabilidade e possíveis efeitos terapêuticos de TargomiRs, em doentes com mesotelioma pleural maligno e CPNPC.	2014-09 : 2017-01-04

Abreviaturas: CPNPC- cancro do pulmão de não-pequenas células; EDV- minicélulas bacterianas não viáveis; ; IL-15- interleucina-15; IV- intravenosa.

5. Conclusão

O cancro do pulmão é um dos cancros mais imprevisíveis em todo o mundo e a progressão da doença é muito incerta. Os dois tipos de cancro do pulmão, CPPC e CPNPC, apresentam um esquema terapêutico que inclui cirurgia, quimioterapia, radioterapia, assim como outras estratégias que incluem imunoterapia e terapia génica. No entanto, todas estas estratégias apresentam limitações, nomeadamente toxicidade sistémica, eficácia limitada e resistência terapêutica (40).

Através desta pesquisa, analisaram-se dados recentes sobre nanomedicamentos em ensaios clínicos para o tratamento do cancro do pulmão, com ênfase nas classes de nanopartículas investigadas. Para isso, realizou-se uma pesquisa detalhada na base de dados ClinicalTrials.gov, visando identificar os ensaios relevantes para o tema.

A metodologia aplicada envolveu a seleção criteriosa de ensaios clínicos, considerando os critérios de elegibilidade e de exclusão. Analisando a região geográfica, a classe de nanopartículas, as fases dos ensaios clínicos, a classe de fármacos, quais as empresas/indústrias financiadoras e a classe de nanomedicamentos, possibilitou uma compreensão abrangente do cenário atual da investigação em nanoformulações para o cancro do pulmão.

Os ensaios clínicos com nanopartículas inovadoras para o cancro do pulmão encontram-se predominantemente em fases iniciais, nomeadamente na Fase 2, com foco na avaliação da eficácia e segurança dos nanomedicamentos, quer em monoterapia ou em associação com outros fármacos. Neste contexto, o fármaco com maior destaque é o irinotecano, sobretudo nas formulações lipossomais, presente em mais de metade dos ensaios.

O único nanomedicamento aprovado pela FDA com indicação para tratamento do cancro do pulmão é o Abraxane[®]. O Doxil[®]/ Caelyx[®] apesar de se encontrar aprovado pela FDA / EMA, não apresenta indicação para cancro do pulmão, e tem assim uso *off-label* neste tipo de cancro, assim como os lipossomas de irinotecano já comercializados (Onivyde[®]). Desse modo, os lipossomas destacam-se como a classe de nanopartículas mais investigada, com foco na melhoria da eficácia e segurança de fármacos já existentes como é o caso do irinotecano, paclitaxel e doxorubicina. As micelas poliméricas, embora em menor número, apresentam resultados promissores face aos fármacos convencionais, e estudos com imunoterapia preveem maximizar a eficácia.

As nanopartículas lipídicas estão a ganhar relevância na entrega de material genético em associação com anticorpos monoclonais bloqueadores do recetor PD-L1 como o caso do REQORSA[®] com pembrolizumab ou atezolizumab, sugerindo um potencial na associação entre a nanotecnologia e a imunoterapia.

Na diversidade de nanopartículas encontradas, também se encontram as nanopartículas inorgânicas como o NBTXR3 e AGuIX, que revelam promover efeitos antitumorais como a ferroptose com toxicidade controlada, assim como potencializar o efeito da radioterapia local.

Deste modo, esta pesquisa contribuiu para consolidar o conhecimento sobre o cenário atual da nanomedicina oncológica emergente aplicada ao cancro do pulmão.

Capítulo 2 - Experiência Profissionalizante em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O estágio em Farmácia Comunitária é uma etapa fundamental no percurso acadêmico, pois permite praticar os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O presente relatório descreve a minha experiência em farmácia comunitária, realizada na Farmácia Covilhã (FC), no período de 5 de fevereiro a 26 de abril de 2024, sob a orientação da Dra. Lina Rodrigues.

A Farmácia Comunitária é o primeiro local onde as pessoas recorrem para solucionar os seus problemas de saúde ligeiros, e é também o estabelecimento com profissionais de saúde que melhor consegue acompanhar os doentes. A proximidade com os utentes permite ao farmacêutico prestar cuidados de saúde primários em situações clínicas ligeiras, com uma monitorização e seguimento dos doentes. O papel do farmacêutico comunitário vai muito além de dispensar medicamentos. Passa por um aconselhamento terapêutico adequado a cada utente, monitorização farmacoterapêutica, contribuição para o uso racional dos medicamentos e prestação de cuidados de saúde.

O estágio em Farmácia Comunitária foi o primeiro estágio que realizei, e não há palavras que possam demonstrar o quão bem a equipa da FC me acolheu. Um início marcado com receio de errar e imensa vontade de aprender, que se desenrolou num orgulho da minha futura profissão. Neste relatório abordo as principais tarefas que realizei durante o estágio assim como as aprendizagens adquiridas e os desafios enfrentados.

2. Descrição, Caracterização dos Utentes e Organização da Farmácia

A FC localiza-se na Alameda Pêro da Covilhã, na cidade da Covilhã. Situa-se muito próxima do Hospital Pêro da Covilhã, o que faz com que grande parte dos atendimentos diários sejam clientes de passagem. Apesar disso, há muitos clientes habituais, como por exemplo idosos com patologias crónicas que são acompanhados na FC. A FC procura ter uma proximidade ativa com a comunidade e desenvolve várias ações e atividades junto da mesma de modo a promover hábitos de vida saudáveis e a literacia em saúde, desde os mais jovens aos mais idosos.

O horário de funcionamento da farmácia é das 08:00h às 00:00h de segunda-feira a domingo. A farmácia está ainda responsável por vários serviços ao longo da semana, onde se encontra disponível desde as 00:00h até às 08:00h para qualquer situação. Neste horário o atendimento funciona através de um postigo para segurança do farmacêutico.

A FC é uma farmácia pertencente ao grupo Farmácias Holon, que “têm como objetivo otimizar a forma como as farmácias desenvolvem a sua atividade no dia-a-dia, prestando um serviço de elevada qualidade, totalmente focado no utente”(41). O facto de ser uma farmácia pertencente ao grupo Holon apresenta um formato de atendimento personalizado, provido de protocolos de aconselhamento para situações passíveis de automedicação que possam surgir na farmácia, os quais me foram fornecidos pela minha orientadora, a Dra. Lina Rodrigues. Estes protocolos visam enriquecer o aconselhamento prestado ao utente. Neste sentido, foi-me transmitido no estágio que um farmacêutico tem como dever prestar um aconselhamento completo focado nas necessidades do doente, transmitindo informações o mais completas e atualizadas possíveis, para que o utente possa tomar a melhor decisão.

As farmácias Holon são detentoras de uma marca própria, a marca Holon, que comercializa desde medicamentos, suplementos alimentares até produtos dermocosméticos que se encontram disponíveis nas farmácias (Fig. 6).



Figura 6 - Exemplos de produtos da marca HOLON.

A FC está inserida num grupo composto por mais 6 farmácias geridas por várias sociedades, o que me permitiu acompanhar alguns serviços prestados noutras farmácias, como a preparação individualizada da medicação (PIM) na Farmácia Pedroso na Covilhã e a preparação de manipulados na Farmácia Diamantino no Fundão.

2.1. Recursos humanos

A Diretora técnica da FC, a Dra. Ana Neto, desempenha as funções do ponto 1 do artigo 21.º do Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto (42). De modo a assegurar a substituição do diretor técnico nas suas ausências ou impedimentos, é nomeada uma farmacêutica substituta, a Dra. Patrícia Amaral.

A equipa da FC é composta por mais 7 farmacêuticas: A Dra. Lina Rodrigues, a Dra. Carmo Santos, a Dra. Francisca Nina, a Dra. Marina Nogueira, o Dr. Paulo Silva, a Dra. Melissa Martins e a Dra. Bárbara Proença.

Os técnicos de farmácia da FC são cinco: A técnica Soraia Valezim, a técnica Sílvia Oliveira, o técnico Eugénio Gonçalves, a técnica Lúcia Thomaz e o técnico Tiago Marques.

Na FC, a equipa técnica é dividida em grupos, de modo a cada elemento ter atribuídas responsabilidades. Esses grupos incluem: Marketing e Comunicação, Receituário e Informação, Intervenção Farmacêutica, Projetos e Serviços, Atendimento Holon, Logística e Portfólio, Gestão da Qualidade e Gestão da Felicidade.

No *backoffice* a FC dispõe de 2 técnicos auxiliares de farmácia, a Filipa Cruchinho e o Bruno Melo, responsáveis pela receção das encomendas e devoluções, pela gestão do armazém, pelo telefone da farmácia e gestão das reservas.

A FC dispõe a tempo inteiro da assistente social Andreia Martins, que é responsável pela Gestão da Responsabilidade Social da FC, e do estafeta João Nina, que está encarregue das entregas ao domicílio, da entrega da PIM às instituições e da entrega das transferências entre as farmácias do grupo.

A FC conta ainda com uma assistente de limpeza, a Sra. Natália, uma enfermeira, a Enf. Maria João, e com a nutricionista Patrícia Gabriel, como prestadores de serviços.

2.2. Espaço Físico da Farmácia

2.2.1. Espaço Exterior

De acordo com o Artigo 28.º do Decreto-Lei n.º 307/2007 (42), o espaço exterior da FC é facilmente visível e identificável pela cruz verde e pela fachada roxa com o letreiro do nome da farmácia. Quando a farmácia está de serviço, a cruz verde no exterior, está iluminada durante a noite. Na porta de entrada da farmácia encontra-se visível o horário de funcionamento da farmácia, assim como o painel de escalas de turnos de 24h das farmácias do município da Covilhã. O nome da diretora técnica e a informação da

existência de livro de reclamações encontram-se divulgados na porta de entrada da farmácia assim como no interior da mesma.

A FC possui estacionamento para as viaturas dos utentes e é de fácil acesso para pessoas com dificuldades motoras pois possui uma rampa de acesso.

2.2.2. Espaço Interior

O espaço interior da farmácia é composto pela sala de atendimento geral, por três consultórios de atendimento privado que estão divididos em consultório de injetáveis, consultório de realização de medições bioquímicas e um consultório para serviços de consultas diversas, por um laboratório, por instalações sanitárias públicas, por um armazém e *backoffice*, um robot de armazenamento, um gabinete da direção técnica, pela zona de cacifos, copa e instalações sanitárias da equipa farmacêutica. Todas estas divisões se encontram num só piso, o rés-do-chão.

Na sala de atendimento geral a farmácia dispõe de 6 postos de atendimento ao público, sendo que um deles é um posto sentado para um atendimento mais personalizado e garantindo que utentes com pouca mobilidade podem ter um serviço adequado à sua condição. Cada posto de atendimento possui um computador, um leitor ótico, uma caixa registadora e a respetiva impressora, uma impressora de etiquetas e um terminal multibanco. Atrás de cada posto de atendimento encontram-se as saídas de dispensa de medicamentos pelo robot.

Atrás dos balcões de atendimento, encontram-se os lineares dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), que começavam com os produtos de uso veterinário, de seguida a medicação familiar onde se encontravam os medicamentos para a dor e febre como antigripais e pastilhas para a dor de garganta, os medicamentos para a tosse e rouquidão, como xaropes antitússicos e expetorantes, de seguida encontram-se os medicamentos de higiene nasal como as soluções salinas e logo abaixo os medicamentos para a congestão nasal como soluções para pulverização nasal, e ainda no mesmo linear os antialérgicos como anti-histamínicos. Nesse mesmo linear encontravam-se os colírios, soluções para higiene dos ouvidos, e ainda medicamentos para o herpes labial. No linear seguinte apresentam-se os medicamentos e géis para as dores musculares. E por fim, no último linear, medicamentos e produtos relacionados com a saúde gastrointestinal, como pomadas retais para as hemorroidas, medicamentos e suplementos para o trânsito intestinal, azia e enfartamento.

A farmácia dispõe de mais lineares, estes de fácil acesso aos utentes, distribuídos por várias zonas farmácia onde se destacam o Mundo Bebê e Mamã e a Nutrição Infantil, uma grande área de lineares dedicados à dermocosmética e produtos capilares e uma outra zona composta por suplementos. Existem lineares destinados à higiene oral e outros destinados aos primeiros socorros.

O consultório de injetáveis é composto por uma marquesa e uma cadeira, pela zona de preparação/manipulação dos injetáveis que dispõe de luvas descartáveis, compressas, álcool a 70%, seringas e agulhas e pensos rápidos, e contém ainda um contentor com tampa e pedal para o lixo comum, um contentor do Grupo III e do Grupo IV. Neste mesmo consultório encontram-se os materiais para prestação de primeiro socorro em caso de reação adversa, tal como solução injetável de adrenalina em caneta pré-cheia (Epipen[®], Anapen[®]), garrafa de oxigénio com debitómetro a 15 L/min, máscaras com reservatório, cânulas de Guedel e ressuscitadores autoinsufáveis com reservatórios de vários tamanhos e respetivas máscaras faciais.

O consultório de medições bioquímicas é composto por uma mesa e uma cadeira para realizar as medições no utente, o dispositivo de medição da Callegari[®] que realiza o teste do Colesterol Total, o teste do Colesterol HDL, o teste do Colesterol LDL, o teste da Glucose, o teste dos Triglicéridos e ainda o Bi-Teste que é a medição do Colesterol total e da Glucose. O consultório dispõe ainda de uma zona para a reconstituição de preparações extemporâneas.

O consultório para serviços de consultas diversas é constituído por uma cadeira com braços reclináveis que é geralmente usada para as consultas de dermocosmética, uma mesa e cadeiras para a consulta de nutrição.

Entre a zona de atendimento e o *backoffice* encontra-se o robot da farmácia. A automação das farmácias permitiu a instalação de robots que possibilita uma arrumação rápida e eficiente das encomendas e uma rápida dispensa dos medicamentos no momento do atendimento, pois permite a captura de múltiplas embalagens. É uma solução compacta para armazenamento dos medicamentos, o que maximiza a capacidade de arrumação, dado a grande afluência da FC. O facto de a maior parte da medicação ser dispensada pelo robot permite ao farmacêutico mais tempo para um atendimento focado no utente e um melhor aconselhamento farmacêutico, com revisão da terapêutica e educação para a saúde de cada utente, promovendo assim o uso racional do medicamento. Coloca-se deste modo o doente como o centro da atividade do farmacêutico na farmácia comunitária.

O armazém é composto por prateleiras onde se armazenam os medicamentos e produtos excedentes que não se colocam no robot de modo a gerir o espaço de armazenamento do robot. Isto é, a maioria dos medicamentos são colocados no robot, porém é apenas colocado um certo número de unidades consoante estimativas de venda. Normalmente, no robot é colocado um número de unidades correspondente a duas semanas de vendas, e o excedente é organizado no armazém. No armazém há uma zona para produtos dermocosméticos que está organizada por marcas e uma zona para medicamentos que está organizada por ordem alfabética de substância ativa. É no armazém que se localizam os dois frigoríficos da farmácia.

O *backoffice* é composto por um balcão com um computador, com o telefone e o telemóvel da farmácia, arquivos e prateleiras para os medicamentos reservados pelos clientes da farmácia.

2.3. Software

O *software* utilizado na farmácia é o Sifarma Atendimento, no entanto o Sifarma 2000 ainda é utilizado devido a falhas técnicas que o novo Sifarma apresenta, como no caso da gestão das encomendas.

3. Informação e Documentação Científica

As normas orientadoras em farmácia de oficina, definidas nas Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (43), ditam que nas instalações da farmácia deve existir documentação obrigatória, e desse modo a FC dispõe de uma biblioteca onde os farmacêuticos têm acesso a fontes de informação sobre os medicamentos, tal como a Farmacopeia Portuguesa e o Prontuário Terapêutico. Porém, no momento da cedência de medicamentos o acesso eletrónico através do Sifarma a informações como contraindicações, interações, posologia e precauções com a utilização dos medicamentos é mais prático. Adicionalmente, informaticamente, em segundos conseguimos aceder ao Resumo das Características do Medicamento através do Infomed, a base de dados de medicamentos de uso humano, assim como ao Prontuário Terapêutico, o que facilita a pesquisa do farmacêutico durante o atendimento de um utente quando surge alguma dúvida. Na preparação de medicamentos manipulados é muito importante o acesso à documentação científica como a Farmacopeia e o Formulário Galénico Português.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

Na farmácia comunitária existem diversos medicamentos e produtos de saúde com regimes jurídicos diferentes, e nos primeiros dias de estágio é fundamental familiarizarmo-nos com os diferentes produtos de saúde disponíveis na Farmácia. Um aspeto importante, dada a dimensão da FC, é saber localizar nas instalações da farmácia os diferentes produtos, para um atendimento mais rápido e eficiente. Os primeiros dias serviram para identificar onde se encontravam os medicamentos e produtos de uso veterinário, os produtos cosméticos e dermofarmacêuticos, os dispositivos médicos e os produtos para alimentação especial e dietéticos. A maioria dos medicamentos, incluindo os estupefacientes e psicotrópicos, encontram-se armazenados no robot, com algumas exceções, tais como medicamentos com grandes dimensões, medicamentos que não devem ser agitados, medicamentos que necessitam de refrigeração e medicamentos reservados por utentes, quer faturados ou não. Com a utilização do programa informático, tornava-se mais fácil localizar os medicamentos nas instalações da farmácia, uma vez que estes continham a respetiva localização na ficha de produto.

Os medicamentos podem ser sujeitos a receita médica (MSRM) e MNSRM. Apenas os MNSRM podem estar expostos ao público, mas não ao alcance do utente. Dentro dos MNSRM, existem ainda os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF). A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente, e nestas situações é dever do farmacêutico orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente (43). Uma das situações mais prevalentes durante o meu estágio era o pedido dos utentes de MNSRM que nem sempre eram os mais adequados à sintomatologia apresentada pelo utente, e daí a importância do farmacêutico para um uso racional do medicamento, tal como está estipulado na legislação (Artigo 5º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de Agosto). No entanto, no mesmo documento, no Artigo 6º, é referido que o farmacêutico está obrigado a fornecer, dispensar ou a vender MNSRM que lhes sejam solicitados (44).

Os MNSRM-EF são medicamentos que embora possam ser dispensados sem prescrição médica, a respetiva dispensa é condicionada à intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa, de modo a evitar a dispensa inapropriada caso não sejam cumpridas as condições estabelecidas e detetar situações que devem ser referenciadas para consulta médica (45).

Quanto aos MSRM, apenas podem ser cedidos mediante uma prescrição médica, salvo em casos excepcionais, onde o utente necessite de medicação em condições de emergência, mas sempre com conhecimento prévio do perfil farmacoterapêutico do doente.

O regime jurídico dos medicamentos de uso humano dita ainda, no Artigo 120^o-A, que “as farmácias devem ter sempre disponíveis para venda no mínimo três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondem aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo, devendo dispensar o de menor preço, salvo se for outra a opção do doente” (44).

5. Aprovisionamento

5.1. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde

A FC trabalha com duas empresas de distribuição por grosso de produtos farmacêuticos, a OCP Portugal e a Plural + Udifar. Os critérios de escolha destes fornecedores são as condições comerciais e a rapidez e eficácia da entrega de medicamentos e produtos de saúde. Ambas as distribuidoras apresentam entregas bi-diárias, o que representa um apoio considerável, particularmente quando um utente necessita de um medicamento ou produto de saúde e o requisita até às 12:30h da manhã, é possível garantir a sua entrega até ao final da tarde.

A encomenda diária era gerada principalmente através do Sifarma 2000, devido a falhas do programa durante o meu período de estágio, porém também aprendi a realizar encomendas no Sifarma Atendimento. Cada produto apresenta um stock mínimo tendo em conta as vendas diárias ao longo de 6 meses, e é feita com frequência uma análise da venda de produtos ao longo do mês de modo a ajustar as quantidades necessárias para produtos com maior procura. Quando os produtos atingem o stock mínimo ou ficam sem stock, chegam ao ponto de encomenda e aparecem na Gestão da Encomenda.

As encomendas instantâneas são geradas no seguimento de um atendimento quando o utente pretende um medicamento ou produto que no momento não se encontra disponível no stock da farmácia, e nesse caso é feita uma encomenda instantânea ao fornecedor que tem o produto disponível. Este serviço é uma grande vantagem para o utente, pois garante a disponibilidade rápida dos produtos e, dependendo da hora da encomenda, permite-lhe ter o medicamento no próprio dia. As encomendas instantâneas são particularmente úteis para produtos específicos que a farmácia não tem regularmente em stock. Das encomendas instantâneas resultam os medicamentos reservados, quer tenham sido faturados ou não. Com a supervisão da minha orientadora,

foi-me permitido fazer uma encomenda diária e durante o atendimento fazer encomendas instantâneas.

Apesar de não ter tido a possibilidade de observar, foi-me transmitido que há mais tipos de encomendas: encomendas por Via Verde e encomendas diretas. As encomendas por Via Verde são encomendas que permitem o acesso a medicamentos esgotados, quando a farmácia não tem stock do medicamento pretendido. Nestes casos, o farmacêutico, mediante uma receita médica válida, encomenda o medicamento ao Distribuidor pela Via Verde. Durante o meu estágio os medicamentos esgotados e com muita procura foram as soluções injetáveis em caneta pré-cheia das marcas Ozempic® e Trulicity® de todas as doses e o medicamento Inderal® na dose de 40 mg. As encomendas diretas são encomendas feitas diretamente aos laboratórios/marcas para medicamentos e produtos com extensa venda, de forma a negociar as condições de aquisição. Quando encomendados em maior quantidade, há maior margem de desconto. Aplica-se para medicamentos com muita venda, para produtos cosméticos e de dermofarmácia, produtos de higiene oral ou produtos de puericultura que a FC vende. No caso dos produtos dermocosméticos negoceia-se também o destaque e a visão dos mesmos nas instalações da farmácia, e neste caso, laboratórios que oferecem melhores propostas têm maior exposição de forma a aumentar as vendas dos seus produtos. Para este tipo de produtos, há necessidade de elaborar planos anuais de comprometimento com a marca, pois um plano anual permite aumentar o volume da encomenda e haver uma maior margem de descontos para a farmácia. No entanto, o volume total da encomenda terá de ser distribuído por entregas faseadas ao longo dos meses, de modo a gerir o espaço de armazenamento e não acumular produtos com risco de ultrapassarem os prazos de validade, pois produtos que ultrapassam o prazo de validade são pagos pelos laboratórios com menor valor à farmácia. Um exemplo prático são as marcas como Avène®, Caudalie®, Uriage®, Lierac® e Filorga® que dispõem de lineares completos para os seus produtos.

5.2. Receção de encomendas

A receção das encomendas é feita quer no Sifarma 2000 quer no Sifarma Atendimento, e segue alguns passos organizados para garantir que está tudo conforme. Os medicamentos e produtos vêm em caixas que são denominados baques, e ao chegar a encomenda confirma-se o número de baques entregues com o número descrito na fatura que acompanha os produtos entregues pelo fornecedor. De seguida, receciona-se a encomenda no programa informático Sifarma, onde se insere o número da encomenda e através do código de barras insere-se o número da fatura em questão. Os baques que

armazenam produtos que necessitam de refrigeração são os primeiros a ser rececionados para os medicamentos serem imediatamente armazenados nos frigoríficos de armazenamento. Posteriormente picam-se os restantes medicamentos e produtos de todos os baques, e no final confere-se se o número total de unidades recebidas coincide com o número descrito na fatura. Ao longo da receção dos medicamentos confere-se o prazo de validade e a integridade dos mesmos. No final é conferido se o valor da encomenda é o mesmo que o descrito na fatura.

No caso das encomendas diretas, a receção é manual, pois a fatura não se encontra no sistema do Sifarma. Desse modo, analisa-se a fatura da encomenda com o que foi rececionado, e insere-se manualmente cada produto rececionado e a respetiva quantidade.

5.3. Armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde

Depois de dar entrada da encomenda no sistema da farmácia, podem então ser armazenados os medicamentos e produtos de saúde. A maior parte dos medicamentos são armazenados no robot, mas há um limite no número de unidades consoante as vendas dos mesmos. Isto é, um medicamento com poucas vendas por dia, não necessita de ter muitas unidades armazenadas no robot. Desta forma, há uma gestão mais eficiente do espaço de armazenamento do robot. Os MNSRM que estão expostos nos lineares, normalmente não necessitam de ser armazenados no robot, são preenchidos os lineares e os excedentes são armazenados no armazém. O armazém está organizado por ordem alfabética de substância ativa e obedece ao critério *First Expired-First Out* (FEFO) onde os produtos com um menor prazo de validade são os primeiros a serem retirados da prateleira, de modo que aqueles com maior prazo de validade sejam retirados depois. O controlo dos prazos de validade dos medicamentos e produtos farmacêuticos é realizado com base numa listagem impressa daqueles medicamentos cujo prazo de validade expira num período de 6 meses.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de rececionar, conferir e armazenar diversas encomendas, o que nos primeiros dias me permitiu conhecer melhor os medicamentos e produtos da farmácia, assim como a localização daqueles que não eram armazenados no robot. Percebi rapidamente que uma boa gestão do espaço de armazenamento do robot e organização do armazém é essencial para a fluidez dos atendimentos.

5.4. Devoluções de medicamentos ou produtos farmacêuticos

A farmácia pode devolver medicamentos ou produtos farmacêuticos, mediante justificações válidas aos seus distribuidores grossistas. Ao longo do meu estágio as situações que observei e que justificaram a devolução de um produto foram produtos danificados devido ao transporte, caixas de medicamentos onde o lacre estava danificado sendo assim proibida a sua venda ao público, situações onde houve erros na encomenda e enviaram um produto não requisitado, e acompanhei ainda uma situação onde o INFARMED (Autoridade Nacional dos Medicamentos e Produtos de Saúde, I.P.) pediu a suspensão de um medicamento. Nestes casos, geralmente, os distribuidores grossistas aceitam a devolução e enviam à farmácia uma nota de devolução, e o valor da devolução reverte em crédito para próximas encomendas. Caso o medicamento ou produto em questão seja realmente necessário é feito o pedido de um novo produto.

5.5. Controlo da temperatura e humidade

De modo a garantir um correto armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde, devem ser respeitadas condições de temperatura e humidade que devem ser verificadas e registadas periodicamente (42). Na FC estão distribuídos cinco termohigrómetros de forma estratégica para o registo das temperaturas e humidade: no robot, no armazém, na sala de atendimento geral e dentro de dois frigoríficos. Nos espaços interiores as temperaturas devem encontrar-se entre 15°C e 25°C e uma humidade relativa inferior a 60%. Nos frigoríficos a temperatura deve manter-se entre 2°C e nunca ultrapassar os 8°C. No geral, quer as temperaturas quer a humidade devem ser constantes e sem grandes oscilações, principalmente nos frigoríficos. Desse modo, todas as segundas-feiras são analisadas e registadas as temperaturas e a humidade correspondentes ao período compreendido entre domingo às 12:00h e o domingo seguinte até às 12:00h. As farmacêuticas responsáveis por esta tarefa, a Dra. Lina Rodrigues e a Dra. Francisca Nina, verificam os gráficos de cada termohigrómetro com o registo das temperaturas e humidade e imprimem de modo a serem arquivados na farmácia por cinco anos. Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar esta tarefa várias vezes, e as oscilações mais relevantes verificavam-se nos termohigrómetros dos frigoríficos, que correspondiam a períodos de arrumação. Assim, é essencial que os períodos de arrumação sejam rápidos e nunca permitam que o frigorífico alcance mais de 8°C.

6. Interação Farmacêutico-Utente

Um ponto extremamente importante é a relação Farmacêutico-Utente, e para isso é fundamental adequar a postura e linguagem ao nível sociocultural do utente. A atenção

prestada ao utente, o foco na resolução dos problemas apresentados pelo utente e o cuidado oferecido pelo farmacêutico são pontos fulcrais para promover a confiança do utente no serviço prestado.

A FC dispõe de etiquetas imprimíveis onde estão descritas informações como o nome do utente, a posologia, o modo de administração e algumas precauções de utilização e tem ainda a opção de etiqueta com pictogramas para pessoas não alfabetizadas. Porém, durante o meu período de estágio durante os atendimentos percebi que por vezes, com esta população, temos de nos adaptar às suas necessidades, sendo mesmo necessário escrever e fazer esquemas nas caixas dos medicamentos para uma melhor interpretação dos utentes.

Uma situação muito frequente que observei no decorrer dos atendimentos, especialmente com a população geriátrica e polimedicada, é o pedido e o uso de caixas inadequadas para acondicionarem os comprimidos/cápsulas. Perante estes pedidos é essencial promover uma adequada conservação dos medicamentos nos domicílios e explicar o porquê de essas mesmas caixas não serem a forma mais adequada, assim como alertar para outras medidas como a temperatura, humidade e a luminosidade dos locais onde armazenam os medicamentos.

A FC, como pertence ao grupo Holon, dispõe do Cartão das Farmácias Holon, que permite aos utentes acumular um valor a cada compra realizada, quer em MSRM quer em qualquer outro produto. Esse saldo acumulado em cartão pode ser utilizado para desconto em todos os produtos da farmácia sujeitos a IVA de 23%, que exclui os medicamentos. É desse modo um método de fidelização de clientes.

6.1. Preparação Individualizada da Medicação

A PIM consiste na organização dos medicamentos de cada utente em doses individualizadas pelos horários de cada dia da semana. É um método bastante prático especialmente para utentes polimedicados com regimes terapêuticos complexos. A PIM é um serviço que contribui para aumentar a segurança e a adesão terapêutica de qualquer utente de qualquer idade, especialmente a população geriátrica, utentes com várias doenças crónicas e utentes com vida ativa, mas com um regime terapêutico complexo. Uma grande vantagem da PIM é o facto de a medicação ser dividida em saquetas seladas por horários, dependendo do regime posológico de cada utente, as saquetas podem dividir-se em Jejum, Pequeno-Almoço, Tarde, Jantar e ao Deitar (Fig. 7). Esta vantagem permite ao utente uma facilidade de transporte da medicação, protegida do ar, humidade e sem contaminações.



Figura 7 - Saquetas seladas com a medicação por horário.

A PIM é preparada por um farmacêutico, e inicia-se com a introdução do mapa terapêutico de cada utente no sistema informático do robot. Esta validação farmacêutica permite detetar interações medicamentosas e duplicação de medicamentos, há um rastreio de lotes e caducidades e sempre que existem alterações no regime farmacoterapêutico do utente ou situações onde determinados medicamentos esgotem, há adaptação do serviço de forma constante às necessidades dos utentes.

Na FC o serviço da PIM é realizado de forma robotizada, contudo, o robot encontra-se noutra farmácia do grupo, na Farmácia Pedroso. Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar este processo nas instalações da Farmácia Pedroso. O robot (Fig. 8A) é composto por *canisters* (Fig. 8B) que são caixas que contêm os comprimidos e cápsulas. No robot, geralmente, opta-se por colocar os medicamentos com maior expressão entre os utentes da PIM onde o objetivo é colocar apenas duas marcas de cada substância ativa: uma pertencente aos cinco genéricos mais baratos e a outra da marca mais usual.

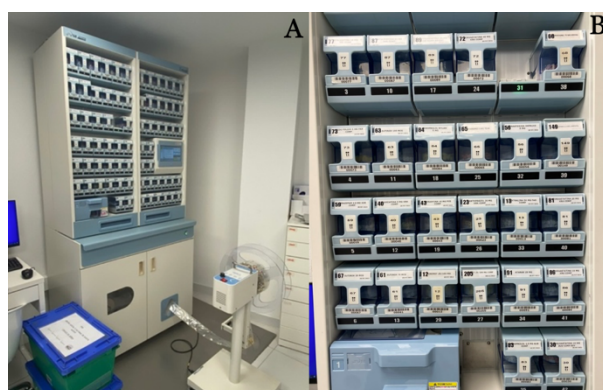


Figura 8 - (A) Robot de PIM (B) Canisters.

No robot não se armazenam os comprimidos orodispersíveis ou medicamentos excepcionais que poucos utentes fazem, e para esse caso, são feitos tabuleiros (Fig. 9)

manualmente onde se colocam estes comprimidos à medida que o robot está a dispensar para determinado utente. Uma vez que o tabuleiro é elaborado manualmente, para minimizar os erros humanos, é necessário picar primeiro a caixa do medicamento que se vai inserir em cada quadrado do tabuleiro (Fig. 10). Quando o robot está a dispensar os medicamentos para as saquetas, na hora que necessita dos tabuleiros, é emitido um aviso.



Figura 9 - Tabuleiro de medicamentos que não se encontram dentro do robot.



Figura 10 - Sistema Informático para o carregamento dos tabuleiros.

O robot produz um conjunto de saquetas para o período de uma semana e, no final, as saquetas correspondentes a essa semana sofrem uma dupla verificação por um sistema de controlo de qualidade com registo fotográfico (Fig. 11), de modo a verificar qualquer possível erro, que é analisado por um farmacêutico. Se as saquetas correspondentes a uma semana não contiverem erros, são colocadas em caixas de armazenamento como mostra a Figura 12 até o utente ou cuidador levantarem a medicação na farmácia.



Figura 11 - Sistema fotográfico de verificação de erros e verificação das fotos de cada saqueta por um farmacêutico.



Figura 12 - Caixa da PIM com as saquetas.

No âmbito da PIM, as Farmácias Holon da Covilhã em apoio com a Faculdade das Ciências da Saúde realizaram uma sessão de esclarecimento sobre “Preparação da Medicação com Segurança - Que Cuidados deve ter na hora H” onde se abordaram os riscos da toma errada da medicação e as suas complicações e onde foi apresentada a nova tecnologia no auxílio da gestão diária da medicação, a PIM, que teve lugar a 21 de março, e na qual tive o privilégio de participar e ajudar na logística da mesma. Uma palestra direcionada a diferentes públicos, com ênfase nos idosos, nas instituições e nos estudantes do ensino secundário. O certificado de participação encontra-se nos anexos (Anexo 1).

6.2. Dispensa de Medicamentos

Para realizar de forma autónoma a dispensa de um medicamento, de modo que o utente possa dispor de uma terapêutica medicamentosa efetiva e segura, necessitei de aprender todas as etapas do atendimento nomeadamente aprender a trabalhar com o programa Sifarma, as diferentes variantes de receitas médicas e como processar cada uma, precisei de saber onde recorrer de forma imediata quando surgem dúvidas durante o atendimento, necessitei de aprender os diferentes subsistemas do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e de colocar em prática os protocolos de atendimento. Esta aprendizagem para chegar a um atendimento seguro e com confiança devo à minha orientadora, que dia após dia me transmitia todo o seu conhecimento e que sempre me apoiou nas minhas dificuldades. Consoante o tipo de receita que o utente apresentar, são seguidos diferentes procedimentos.

As receitas desmaterializadas são prescrições médicas por via eletrónica sem papel, e em cada linha de prescrição podem no máximo ser dispensadas 2 embalagens de cada

medicamento, exceto se for destinado a tratamentos prolongados onde pode ser prescrito o número de embalagens para 12 meses. As receitas prescritas por via eletrónica materializadas são impressas após a validação do conteúdo pelo sistema central de prescrições, e nestas receitas podem ser prescritos no máximo 4 medicamentos distintos e pode ser dispensado um máximo de 4 embalagens, mas não se pode exceder 2 embalagens por medicamento. No entanto, se prescritos medicamentos para patologias com tratamentos prolongados, são passíveis de receita eletrónica renovável que pode apresentar até 3 vias. Numa receita eletrónica materializada, se prescritos psicotrópicos ou estupefacientes, não podem ser prescritos outros medicamentos nessa receita (46).

As receitas manuais são destinadas à prescrição de medicamentos com a utilização de um documento pré-impresso em situações excepcionais legais como a falência do sistema informático, inadaptação do prescritor, prescrições no domicílio ou em casos de até 40 receitas por mês (46). Para poder dispensar uma receita manual, a receita tem de ser válida e conter os seguintes aspetos:

- Vinheta identificativa do médico prescritor e vinheta do local de prescrição
- Identificação do motivo excepcional que levou à receita manual
- Nome do utente, número de utente, entidade financeira responsável
- Assinatura do médico prescritor
- Data da prescrição (validade de 30 dias)
- DCI, dosagem, forma farmacêutica, dimensão e número de embalagens e posologia

Em cada receita manual apenas podem ser prescritos 4 medicamentos distintos, e por cada medicamento apenas se podem prescrever 2 embalagens, e no máximo 4 embalagens por medicamento. No final, a receita deve ser inserida na impressora que se situa em todos os balcões de atendimento para ser datada, assinada e carimbada pelo farmacêutico, e no final o utente deve assinar. Como a receita fica na farmácia para envio para posterior comparticipação, as receitas manuais apenas podem ser levantadas de uma só vez. Tal como nas receitas materializadas, as receitas manuais seguem a mesma regra no que diz respeito aos psicotrópicos e estupefacientes. Uma desvantagem das receitas manuais é o facto de caligrafias difíceis de interpretar por vezes levarem a erros de ilegibilidade.

A dispensa de psicotrópicos e estupefacientes carece de registo informático, e sempre que há saída destas substâncias o Sifarma Atendimento abre a janela para “Registrar Saída de Psicotrópicos” onde é necessário preencher informação relativa ao utente e ao adquirente, como se mostra na Figura 13.

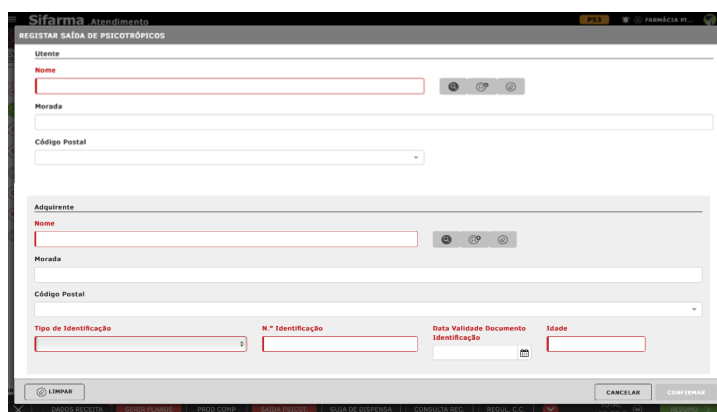


Figura 13- Janela de registo de saída de psicotrópicos no Sifarma.

Um aspeto fundamental ao dispensar uma receita é verificar a conformidade da mesma para o utente, assegurando sempre que se destina ao utente em questão e que a prescrição médica corresponde ao problema de saúde apresentado pelo mesmo.

A validação farmacêutica de qualquer receita é de extrema importância, e foi algo que aprendi no meu período de estágio. Por vezes, quer por lapso, por erro humano ou por erro informático, as receitas médicas podem apresentar inconformidades, e identificá-las e corrigi-las é essencial para a qualidade e segurança no tratamento dos utentes. Um caso prático que ocorreu durante um atendimento com a minha orientadora foi a prescrição de Amoxicilina em pó para solução oral, na dosagem de 500 mg/5 mL e a posologia indicada na receita era 10 mL de 12/12 horas durante 10 dias. O volume total do frasco depois de reconstituído o antibiótico era de 120 mL. Detetamos que a quantidade prescrita não iria ser suficiente para o período do tratamento de acordo com a posologia indicada. Contactou-se o prescriptor para esclarecer a dúvida, e a posologia indicada na receita estava errada, seriam apenas 5 mL de 12/12h durante 10 dias.

6.2.1. Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade

A dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade surge de modo a “aumentar a comodidade do utente e facilitar o seu acesso ao medicamento, assegurando a segurança e a intervenção profissional farmacêutica no processo”. Os utentes elegíveis para o regime de dispensa em proximidade são aqueles com garantia da estabilidade clínica e com comportamento de adesão à terapêutica e aos cuidados de saúde

hospitalares (47). Este ato é uma competência exclusiva de farmacêuticos, devendo este registrar o número de carteira profissional durante a dispensa.

A dispensa de medicamentos hospitalares é feita no Sifarma Atendimento, e deve registrar-se o Hospital de Origem, a quantidade dispensada (ex. nº de comprimidos, miligramas, etc), o lote e a validade do medicamento. O utente ou o cuidador que levanta o medicamento, deve assinar uma folha comprovativa da dispensa do medicamento, e no caso de um cuidador, os dados do mesmo devem ficar registados.

6.3. Automedicação

A automedicação é a instauração de um tratamento medicamentoso por iniciativa própria do doente. Nesta situação o farmacêutico deve orientar a utilização ou não do medicamento solicitado pelo doente, contribuindo para que a automedicação se realize segundo o uso racional do medicamento (43). O farmacêutico deve identificar os quadros sintomáticos que exigem direcionamento para os cuidados médicos, e os quadros sintomáticos que se resolvem com terapêutica medicamentosa ou apenas com medidas não farmacológicas.

Na FC existem protocolos de atendimento para situações passíveis de automedicação com direcionamento para os MNSRM ou MNSRM-EF adequados às situações, e com as indicações necessárias a fornecer ao utente, quer sobre a posologia adequada, as precauções de utilização, as contra-indicações e efeitos adversos de modo a promover o uso adequado dos medicamentos. Os protocolos disponibilizados complementaram significativamente o meu conhecimento e enriqueceram a qualidade do meu atendimento. O meu período de estágio ocorreu durante o Inverno, período em que predominavam casos de tosse, garganta irritada, constipação, gripe e congestão nasal. Porém, uma situação diferente que ocorreu durante um atendimento, foi uma jovem que apresentou sintomas de uma vaginose bacteriana e pediu como tratamento o Gino-Canesten[®]. Explicou-se então à utente que os sintomas que apresentava eram sugestivos de vaginose bacteriana e não de candidíase vaginal, e o mais adequado seria a utente levar Gyno-Canesbalance[®] assim como um gel de higiene íntima com pré-bióticos para repor o pH vaginal e a microflora natural. Ainda assim a utente foi alertada, caso não melhorasse, deveria consultar um médico.

6.4. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

Além de medicamentos, na farmácia há diversos produtos de saúde, que na maioria das vezes, necessitam de aconselhamento farmacêutico. A diversidade de produtos

apresentou um verdadeiro desafio, uma vez que essa área não foi amplamente explorada ao longo do curso. Embora algumas unidades curriculares opcionais abordassem determinados produtos, estas não foram as opções selecionadas por mim, à exceção da opção de Medicamentos de Uso Veterinário (MUV).

São vários os produtos de dermocosmética e cosmética na FC, pertencentes a marcas como a Avène®, Uriage®, Bioderma®, Caudalie®, Filorga®, Neutrogena®, ADerma®, Ducray® e Lierac®. Diante da ampla variedade de marcas e gamas disponíveis, os utentes da farmácia necessitam de aconselhamento adequado para identificar os produtos que melhor atendam às suas necessidades. Uma grande vantagem das visitas dos delegados representantes de cada marca é a aprendizagem sobre as atualizações e inovações dos produtos e a correta aplicação dos mesmos. Cada pele tem necessidades diferentes e saber o que aconselhar perante cada tipo de pele foi desafiante, mas foi uma aprendizagem muito satisfatória.

Os produtos dietéticos para alimentação especial disponíveis na FC pertencem à marca Nestlé, destinam-se especialmente a idosos desnutridos, ou a adultos com patologias oncológicas ou patologias que requeiram um aporte proteico e calórico. Com a formação da Nestlé tornou-se mais fácil a caracterização das diferentes gamas de produtos e a sua aplicação. Os produtos dietéticos assumem uma importância relevante em prematuros que de tal forma foi estabelecido um regime de comparticipação para crianças com prematuridade extrema pela Portaria n.º 76/2018 de 14 de março, onde estão incluídas fórmulas lácteas, fortificantes do leite materno, alimentos e suplementos alimentares que sejam considerados indispensáveis ao crescimento e qualidade de vida das crianças com prematuridade extrema(48). O aconselhamento de leites, farinhas e boiões, assim como dos cuidados com a esterilização dos biberons e tetinas para lactentes é essencial para garantir uma correta nutrição e segurança alimentar do lactente, contribuindo para o seu desenvolvimento saudável e prevenção de infeções.

Durante os atendimentos no meu estágio observei que a procura por suplementos nutricionais, os nutracêuticos, tem vindo a aumentar, o que reflete um maior interesse da população na prevenção de doenças. Uma vez que foi uma área não abordada no curso, verifiquei dificuldades iniciais no aconselhamento dada a vasta gama de suplementos alimentares. As condições pré-existentes, a medicação e estado de saúde de cada utente são fatores a ter em conta na escolha adequada dos suplementos, pois estes produtos fornecem nutrientes específicos como vitaminas, minerais, aminoácidos, entre outros que podem apresentar contraindicações consoante a condição do utente.

Os MUV e produtos veterinários estão disponíveis na FC e apenas podem estar expostos os produtos não sujeitos a receita médica, à semelhança dos medicamentos de uso humano. Os produtos mais dispensados durante os atendimentos que realizei foram desparasitantes internos em comprimidos e externos como pipetas ou coleiras, e contraceptivos para cadelas e gatas. Uma das unidades curriculares opcionais que frequentei foi MUV, a qual me preparou para situações de receitas médicas veterinárias, tais como a prescrição de alopurinol para um cão que se destina ao combate da Leishmaniose, e a prescrição de sildenafil para um cão com hipertensão pulmonar. A minha orientadora desafiou-me a fazer uma apresentação à equipa farmacêutica com situações e dicas pertinentes para o atendimento de casos veterinários, intitulada de “Mundo Animal”. Nesta apresentação abordei quais os medicamentos de uso humano que são tóxicos em animais, as questões inerentes à desparasitação interna e externa, abordei a doença Leishmaniose e dicas importantes para o atendimento sobre as condições mais frequentes em animais.

7. Outros Cuidados de Saúde Pública e Educação para a Saúde prestados na Farmácia Covilhã

A FC dispõe de um conjunto de serviços personalizados que respondem às necessidades dos utentes da farmácia. A equipa multidisciplinar que a farmácia dispõe permite a melhoria da qualidade de vida dos utentes, contribuindo para um bem-estar geral. Os serviços disponíveis na farmácia são: serviço de administração de injetáveis, serviço de PIM, consulta de nutrição prestada por uma nutricionista, consulta do pé diabético prestada por uma enfermeira, consulta de dermofarmácia prestada por uma farmacêutica especializada na área, serviço de cessação tabágica e ecografias 4D.

Durante o meu estágio ainda decorria a época vacinal e acompanhei a minha orientadora, habilitada com a Competência Farmacêutica em Administração de Vacinas e Medicamentos Injetáveis, na administração de vacinas contra a COVID-19 e vacinas contra a gripe. Tive a oportunidade de observar e aprender como se regista a administração da Vacina no Sifarma, como se preparam as vacinas antes da sua administração, aprendi qual o equipamento e material relevante para a atuação em caso de reação anafilática, observei diversas vezes a técnica de administração de vacinas e injetáveis e a preparação prévia de um medicamento injetável. A administração de vacinas e medicamentos injetáveis é realizada num gabinete de atendimento personalizado, de modo a garantir a privacidade do utente.

Na farmácia ainda são realizados procedimentos de avaliação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos através do equipamento Callegari®, como a medição do colesterol total, colesterol HDL e LDL, glucose, triglicéridos e ácido úrico. A farmácia dispõe ainda do Bioteste que mede o colesterol total e a glucose apenas com 10 uL de amostra de sangue, através do uso de 2 enzimas. De uma forma resumida, a realização destes testes é através de punção capilar na ponta do dedo com uma lanceta descartável. O sangue é colhido para um tubo capilar de 10 uL ou 50 uL, dependendo do teste bioquímico. O capilar contendo sangue é colocado numa cuvette específica para cada teste, a qual se insere no aparelho Callegari para realizar a leitura do branco. É depois adicionada uma enzima específica na cuvette e é inserida na célula de leitura de modo a obter um resultado. Para a determinação quantitativa da glucose ou dos triglicéridos, é necessário um jejum de 9 a 12 horas.

A Medição Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) durante 48h é um serviço disponível na FC. O dispositivo utilizado é da marca OMRON e a empresa que emite o relatório da MAPA é a *CAT & Diagnostics* através de um *software* avançado. Quando um utente requer o serviço de MAPA, é criado um código único que permite depois ter acesso às monitorizações que o utente faça. O dispositivo da MAPA é aplicado no utente e deverá permanecer com o mesmo durante 48h seguidas, para uma monitorização da pressão arterial adequada e um diagnóstico fidedigno de hipertensão ou hipotensão, pois as medições são feitas em intervalos de 1 hora e a pressão arterial é medida durante a vigília e durante o sono. O relatório da MAPA inclui o resumo dos resultados indicando os valores médios da pressão arterial em vigília e no sono, padrão *dipping* e a probabilidade de ocorrência de um evento cardiovascular fatal ou não fatal nos próximos 5 a 10 anos (49).

A VALORMED é outro serviço existente na FC que disponibiliza aos cidadãos, através de contentores instalados nas farmácias comunitárias, um sistema cómodo e seguro para se libertarem das embalagens vazias e medicamentos fora de uso e de prazo de validade (50). Os utentes da FC respondem positivamente a este sistema, e muitos utentes deslocam-se mesmo à farmácia apenas para depositarem todos os resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso. Há também alguns utentes que se deslocam à farmácia com estes mesmos resíduos e questionam onde devem descartá-los, e uma vez encaminhados para os contentores da VALORMED e alertados de tudo o que devem e não devem colocar nos contentores adaptam-se facilmente a este sistema. É explicado aos utentes que devem depositar no contentor VALORMED todos os medicamentos fora de uso ou fora de validade (ex: cápsulas, comprimidos, pomadas, cremes), cartonagens vazias, folhetos informativos, frascos e bisnagas, blisters e ampolas, e acessórios

utilizados para administração. Os utentes são também alertados para o que não devem depositar, tal como agulhas e seringas com agulhas, material de penso e cirúrgico, termómetros de mercúrio, aparelhos elétricos e eletrónicos, pilhas, radiografias e produtos químicos e detergentes. Quando os contentores da VALORMED atingem a sua capacidade máxima, são renovados por novos contentores, e usa-se o Sifarma 2000 para os distribuidores procederem à recolha dos contentores repletos. Cada contentor tem um código de barras que corresponde ao número de série, e é através desse número que o distribuidor o recolhe. Na FC o distribuidor que recolhe os contentores é a OCP.

A FC auxilia diversos lares e instituições da região, tanto a nível da PIM como a nível de cuidados farmacêuticos tais como rastreios cardiovasculares. A assistente social responsável pela Gestão da Responsabilidade Social da FC, Andreia Martins, está encarregue de avaliar as necessidades de cada instituição e de auxiliar cada uma delas a proporcionarem a melhor qualidade de vida aos utentes. A farmácia desenvolveu ainda rastreios nutricionais nos lares, para perceber o estado nutricional de cada utente e poder, juntamente com a diretora e a nutricionista de cada lar, decidir um plano alimentar adequado às necessidades de cada idoso. Durante o meu estágio tive a oportunidade de participar num destes rastreios no Lar de Vale de Amoreira em Manteigas, onde realizei medições da pressão arterial, medições da glicémia capilar, avaliação do índice de massa corporal de cada idoso e avaliei os idosos através do questionário *Mini Nutritional Assessment*. Esta atividade desenvolvida no lar proporcionou-me uma visão sobre diferentes realidades e evidenciou a importância do acompanhamento farmacêutico na vida dos idosos institucionalizados. Para além disso, os rastreios cardiovasculares permitem ao farmacêutico avaliar se a pressão arterial do idoso está controlada ou apresenta alterações, além de monitorizar os níveis de glucose do utente e identificar a necessidade de ajustes terapêuticos ou intervenções preventivas. Estes rastreios em idosos, além de monitorizarem indicadores de saúde, possibilitam ao farmacêutico avaliar questões sociais e emocionais que podem influenciar o bem-estar do utente, promovendo uma abordagem integral e humanizada nos cuidados prestados à saúde.

A FC aposta ativamente na Educação para a Saúde da população da Covilhã e oferece regularmente sessões de esclarecimento, workshops, formações e atividades com o objetivo de enriquecer a literacia em saúde. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de participar na Sessão de Esclarecimento sobre “Preparação da Medicação com Segurança - Que Cuidados deve ter na hora H” como referi anteriormente, no Workshop “o Bebê chegou, e agora?” onde foram abordados temas como os cuidados a ter com a

pele do bebé e da grávida, a introdução alimentar e conselhos sobre a escolha do biberão e chupeta.

A FC patrocina o projeto O WOOL + | Arte Urbana, e com a participação dos utentes da Associação Portuguesa de Pais e Amigos do Cidadão Deficiente Mental (APPACDM) da Covilhã, desenvolveram um mural com azulejos pintados pelos mesmos. O projeto tem como visão “A arte como veículo de integração, inclusão, acessibilidade e saúde e bem-estar!”. Tive a oportunidade de participar uma tarde neste projeto, na Escola Secundária Campos Melo, com os utentes (Fig. 14).



Figura 14 - Atividade com os utentes da APPACDM no projeto WOOL+.

Durante o meu estágio, a FC apostou nos meios multimédia para divulgação da farmácia e dos seus serviços, e proporcionou-me a oportunidade de participar ativamente nos meios de comunicação e nas iniciativas de divulgação da farmácia, que envolveram filmagens e sessões fotográficas, contribuindo para a promoção da saúde e bem-estar da comunidade.

8. Preparação de Medicamentos Manipulados

A FC não dispõe de um laboratório adequado à manipulação de medicamentos, porém uma das farmácias do grupo, a Farmácia Diamantino no Fundão, possui instalações adequadas, o que me permitiu acompanhar esta valência. O laboratório da Farmácia segue as Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária e apresenta as

condições e o material necessário para a preparação de medicamentos manipulados, e os procedimentos documentados facilitam a preparação deste tipo de medicamentos.

Quando um utente se desloca à FC com uma prescrição de um medicamento manipulado, a primeira etapa é avaliar e interpretar a receita. De seguida contactar a Farmácia Diamantino para saber se a farmácia dispõe de todas as matérias-primas, equipamentos e bibliografia necessária para o manipulado em questão. Se for possível realizar o manipulado, é enviada a prescrição médica. Na Farmácia Diamantino, inicia-se então a preparação do manipulado, depois de preencher a Ficha de Preparação com a data de preparação, a quantidade a preparar, o número de lote, as matérias-primas a usar e os respetivos lotes, e se o manipulado não tiver uma Ficha de Preparação pré-preenchida, deve também preencher-se a técnica de preparação. Normalmente, os manipulados mais requisitados já possuem uma ficha com a técnica de preparação preenchida, como foi o caso dos medicamentos manipulados que preparamos.

O medicamento manipulado que foi requisitado na FC foram cápsulas de minoxidil que não são comparticipadas, pois não constam na Portaria nº 160/2023 de 12 de junho (51) que estabelece a lista de medicamentos manipulados comparticipados pelo Estado. Destinava-se a um homem e a dosagem era de 2,5 mg. Uma vez que as cápsulas de minoxidil têm sido muito requisitadas, já possuem uma ficha previamente preenchida com a técnica de preparação. Depois de preparado o medicamento manipulado, procedeu-se ao controlo de qualidade e à verificação final da massa a dispensar e ao respetivo registo na ficha de preparação. A rotulagem do medicamento foi feita no final, e deve conter o nome do doente a que se destina, o nome da fórmula do medicamento, o número do lote atribuído ao medicamento manipulado, prazo de utilização do medicamento manipulado, as condições de conservação do medicamento, instruções de utilização, a via de administração, e os rótulos da farmácia já contêm a identificação da mesma assim como o nome do farmacêutico diretor técnico (52).

De modo a treinar as minhas *skills* nesta área, a farmacêutica responsável pela manipulação dos medicamentos propôs-me preparar uma suspensão oral de nitrofurantoína e, apesar de já possuir uma ficha de preparação preenchida, o objetivo foi tentar preencher com pesquisa nos formulários galénicos e farmacopeia. De seguida procedi à realização da suspensão (Fig. 15) e no final procedi ao controlo de qualidade e rotulagem.

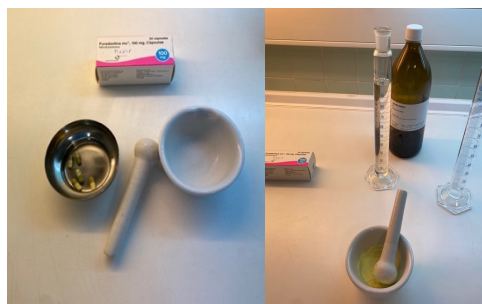


Figura 15 - Alguns procedimentos realizados na suspensão oral de nitrofurantoína.

O cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é feito pela farmacêutica responsável da manipulação dos medicamentos, de acordo com a Portaria nº769/2004 de 1 de julho, com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem (53). Se o medicamento constar na lista de medicamentos compartilhados pelo Estado, o valor da participação é de 30% do respectivo preço de venda ao público (54).

9. Gestão do Receituário

Ao longo do mês realiza-se a conferência das receitas manuais, que são automaticamente numeradas pelo sistema e organizadas em lotes conforme a entidade responsável. Cada lote inclui no máximo trinta receitas, sendo que, geralmente, apenas a entidade do SNS acumula receitas suficientes para completar um lote. No encerramento de cada mês, utilizando o Sifarma, procede-se à impressão de um verbete para cada lote, um resumo dos lotes e a respectiva fatura. Todos esses documentos são devidamente carimbados, datados e assinados pela farmacêutica responsável pelo receituário. Posteriormente, são enviados à Administração Regional de Saúde, no caso de participações a cargo do SNS, ou à Associação Nacional das Farmácias, quando a responsabilidade pela participação recai sobre outra entidade como por exemplo a Médis, a Multicare ou Generali Seguros.

Se todas as receitas estiverem em conformidade, a farmácia recebe o valor correspondente às participações. No entanto, caso seja identificado algum erro, a receita é devolvida para que as correções necessárias sejam efetuadas.

10. Formações

Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de assistir a diversas formações e demonstrações de produtos por parte de delegados médicos. As formações às quais assisti foram: da marca Philips Avent® onde foram apresentadas todas as tetinas, os

biberons e as chupetas e as suas diferenças, assim como bombas de extração de leite. Uma formação enriquecedora numa área importante da farmácia comunitária na qual não tinha qualquer conhecimento; da marca Nestlé®, acerca dos seus suplementos nutricionais da gama Resource® e Meritène®, onde foram apresentados casos clínicos e discutidas soluções. Uma formação também muito esclarecedora numa outra área onde não tinha muito conhecimento, e com um modelo interativo; da marca Kenvue®, que apresentou produtos da Neutrogena® e quais as melhorias que a marca implementou nos mesmos, e os produtos Kompensan® e Kompensan Trieffect®.

11. Considerações finais

O meu estágio em Farmácia Comunitária permitiu-me concluir que a farmácia é o primeiro local ao qual as pessoas recorrem para resolver os seus problemas de saúde. Consegui valorizar ainda mais o papel do farmacêutico, uma vez que foi a primeira vez que desempenhei esse papel e pude experienciar em primeira pessoa a importância que o farmacêutico tem na sociedade. A farmácia comunitária, uma área com elevada importância no meio da comunidade, ainda tem muito para desenvolver em Portugal, pois há diversas tarefas que o farmacêutico poderia desempenhar, porém ainda não tem o devido reconhecimento.

A FC é uma farmácia que transmite a cada utente um lado humano e profissional que se empenha da melhor maneira possível para que todos os utentes saiam satisfeitos e seguros. Durante o meu estágio em farmácia comunitária percebi que o foco principal do farmacêutico é o bem-estar e a saúde do doente. Um enorme agradecimento a toda a FC, que me fez acreditar que posso ser uma farmacêutica incrível, tal como eles.

Capítulo 3- Experiência Profissionalizante em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

A segunda parte do meu estágio curricular decorreu desde 29 de abril até 21 de junho de 2024 nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital Sousa Martins (HSM) pertencente à Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda. A esta ULS está ainda associado o Hospital Nossa Senhora da Assunção em Seia, assim como as 13 Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados (UCSP) do distrito da Guarda. Dada a dimensão e a importância da ULS da Guarda, é de extrema importância o papel do farmacêutico na boa gestão dos SF Hospitalares assim como o seu papel na equipa multidisciplinar do hospital.

Os SF Hospitalares asseguram a terapêutica medicamentosa dos doentes, a qualidade e segurança de todos os processos relacionados com os medicamentos e produtos de saúde. O farmacêutico hospitalar assegura o respeito pelos “10 certos”: doente certo, medicamento certo, forma farmacêutica certa, dose certa, via de administração certa, hora e tempo de administração certos, com a informação e documentação certas e a monitorização certa (55).

O meu estágio foi orientado pelo Dr. Jorge Aperta, o diretor dos SF, segundo um Plano de Estágio para 8 semanas. Cada semana abordei uma área diferente, de modo a percorrer todas as áreas da Farmácia Hospitalar. A primeira semana foi a semana de adaptação ao serviço e de conhecimento da medicação hospitalar, na segunda semana acompanhei a gestão das compras e dos serviços. Na terceira semana conheci o circuito de distribuição e dose unitária e das vacinas. Na quarta semana acompanhei as farmácias encarregues aos cuidados primários e ao ambulatório. Na quinta semana fiquei dedicada a perceber o controlo dos estupefacientes, psicotrópicos, benzodiazepinas e hemoderivados, acompanhei a reembalagem de medicamentos e ainda a preparação de medicamentos manipulados. Na sexta semana adquiri competências na execução da Dose Unitária e da sua distribuição. A sétima semana foi dedicada à área branca, onde pude acompanhar a reconstituição de fármacos citotóxicos e conhecer as suas normas. A última semana foi dedicada às diversas áreas e à conclusão do relatório.

2. Organização e gestão dos serviços farmacêuticos

O horário de funcionamento dos SF do HSM é das 09:00h até às 20:00h em dias úteis. Das 16:00h às 00:00h fica apenas 1 farmacêutico presente nos serviços, e das 00:00h até às 09:00 em regime de prevenção, que pode ser contactado por chamada telefónica e o mesmo dispõe de 30 minutos para se apresentar no serviço. Aos fins de semana e feriados apenas se encontra presente um farmacêutico das 09:00 às 20:00h, e das 20:00 às 09:00h em regime de prevenção.

A FH localiza-se no piso -1 do edifício novo das consultas externas do HSM. O facto de se encontrar no piso -1 permite um fácil acesso pelo exterior para abastecimento da farmácia, agilizando assim as cargas e descargas de medicação e produtos farmacêuticos. O espaço exterior permite ainda o armazenamento de garrafas de oxigénio líquido e de azoto líquido para abastecimento dos serviços clínicos. Os SF funcionam em ligação com os serviços clínicos e de enfermagem, com grande proximidade com os sistemas de circulação vertical, facilitando assim a dispensa de medicação quando necessário. O setor de distribuição de medicação a doentes em regime de ambulatório localiza-se próximo da circulação normal das consultas externas, com fácil acesso quer pelos elevadores quer pelas escadas.

Os diferentes setores da farmácia estão todos centralizados, e conforme o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar publicado pela Ordem dos Farmacêuticos. Os diversos setores existentes estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Setores dos SF do HSM.

Setor/Área	Descrição
Zona de Receção de Encomendas	Ligada ao exterior; receção de encomendas, conferência da guia de remessa e verificação da quantidade e qualidade dos produtos.
Armazém Geral	Armazena a maioria dos medicamentos e produtos farmacêuticos; inclui frigoríficos para medicamentos refrigerados e vacinas.
Armazém de Inflamáveis	Isolado dos restantes por segurança, conforme a Portaria nº 53/71; possui uma parede voltada para o exterior.
Armazém de Soros	Destinado exclusivamente ao armazenamento de soros, devido ao seu volume.
Sala de Reembalagem de Medicamentos	Local onde os medicamentos são reembalados.
Sala de Lavagem e Desinfecção de Materiais	Destinada à limpeza e desinfecção dos materiais reutilizáveis.
Sala de Estagiários	Espaço reservado ao trabalho dos estagiários.
Sala de Preparação e Distribuição de Medicação	Local onde se preparam diariamente a medicação em dose unitária.

Gabinete de Ambulatório	Armazenamento e cedência de medicação a doentes em regime de ambulatório.
Sala de Farmacotecnia	Preparação de formas farmacêuticas não estéreis.
Sala de Ensaio Clínicos	Armazenamento e dispensa de medicamentos experimentais; arquivo da documentação associada aos ensaios clínicos.
Área Branca	Preparação de medicamentos citotóxicos e biológicos, sob condições específicas.
<i>Open Space</i>	Espaço de trabalho diário das farmacêuticas.

Os SF do HSM são compostos por 1 diretor técnico, o Dr. Jorge Aperta, por 8 farmacêuticas e 2 farmacêuticas-residentes, 8 Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), por 5 assistentes operacionais (AO), 2 assistentes técnicas (AT) do aprovisionamento e 1 AT de secretariado. Os SF acorrem 255 camas, dispensam medicação para 900 doentes em ambulatório e ainda existem cerca de 8/10 doentes internados no domicílio. Avaliando a dimensão da ULS da Guarda, o número de recursos humanos nos SF não está adequado, tendo como orientação o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos. Porém durante o meu período de estágio, pude concluir que há uma gestão eficiente do número de recursos humanos de modo a serem desempenhadas todas as funções necessárias para o bom funcionamento dos SF.

2.1. Aprovisionamento e Sistemas

O aprovisionamento engloba a seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos. Nos SF do HSM a seleção de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos tem por base o Formulário Nacional do Medicamento como previsto no Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos e a escolha do arsenal terapêutico da farmácia é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). De acordo com o Despacho 2325/2017 de 2 de março, determina-se no ponto 1 que a CFT tem como objetivo o uso racional do medicamento, diminuir custos avaliando o custo-efetividade de cada medicamento, promover um maior controlo da utilização do medicamento e melhorar a qualidade da terapêutica, sempre tendo em conta que há muitos novos fármacos que são apenas substâncias “*me too*” e não trazem alterações substanciais ao arsenal terapêutico da Farmácia, tratando-se assim de pseudo-inovação.

As previsões de consumo são feitas anualmente com base no histórico de consumo da instituição, e na previsão do número de utentes propostos a tratamento, antecipando o seu impacto orçamental. O stock é gerido com instrumentos como a análise ABC (Tabela 10) e a análise XYZ. A análise ABC é baseada em valores e investimentos feitos e na

frequência das compras. Separa os produtos em grupos com características semelhantes com base no histórico de consumo e no seu valor económico. Há assim grupos que requerem maior atenção devido à sua relevância e elevado consumo.

Tabela 10 - Análise ABC para gestão de *stock*.

Classe A	Abrange um pequeno número de medicamentos, corresponde a cerca de 20% dos medicamentos, mas com elevada importância, pelo que requerem um controlo mais rigoroso. Corresponde a cerca de 80% do valor económico do stock do armazém.
Classe B	Apresenta quantidades e valores intermédios. Representa cerca de 15% do valor económico.
Classe C	Corresponde a cerca de 70% do número de artigos de baixo valor económico. Requer pouca atenção por parte do farmacêutico gestor. Representa cerca de 5% do valor económico do stock.

A classificação XYZ (Tabela 11) baseia-se na criticidade e imprescindibilidade da medicação e da sua utilidade.

Tabela 11 - Análise XYZ para gestão de *stock*.

Classe X	Corresponde aos produtos substituídos com facilidade, a sua falta não traz prejuízo ao doente devido à sua fácil substituição.
Classe Y	Medicação com grau médio de criticidade, apesar de imprescindíveis para a atividade, apresentam opções equivalentes que podem ser obtidas com relativa facilidade, equacionando a qualidade terapêutica.
Classe Z	Estão inseridos os medicamentos que quando falham paralisam a atividade e põem em risco os doentes. Não apresentam equivalentes.

Como os medicamentos não podem ser geridos apenas com base no seu valor monetário, estas duas classificações complementam-se, pois assim, os medicamentos também são geridos tendo em conta a importância para a terapêutica do doente.

Um outro critério de gestão da medicação existente a nível da FH é o *just-in-time*, de modo que os medicamentos e produtos de saúde cheguem à farmácia consoante as necessidades. Com este método, evita-se stock excessivo e capital imobilizado.

Com base nos indicadores de gestão referidos, é responsabilidade do farmacêutico analisar e efetuar o pedido de encomenda dos medicamentos e produtos farmacêuticos. O programa informático usado é o GHAF- Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

O HSM como entidade adjudicante segue procedimentos legislados para a formação de contratos públicos para a aquisição de medicamentos, dispositivos médicos e produtos farmacêuticos. Os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) têm como

objetivo agilizar os processos de compras de bens e serviços de saúde de um modo desburocratizado e transparente. Os SPMS dispõem de um catálogo online de medicamentos organizado por classes farmacológicas e com opções de fornecedores, e quando os medicamentos necessários constam no catálogo eletrónico de Compras na Saúde, são então adquiridos os medicamentos ao abrigo de Acordo-Quadro. Caso o medicamento ou produto de saúde pretendido não conste no Catálogo da SPMS, os SF podem adquiri-los por outros meios, tal como através de compra direta a laboratórios depois de abertos concursos públicos aos fornecedores.

Existem situações excecionais, como casos de rutura de stock ou necessidade específica de um determinado medicamento para um doente, em que pode ser realizada uma compra em Farmácias Comunitárias da localidade. Pode ainda ser feito um pedido de empréstimo a outros Hospitais. Por vezes, pode ainda ser necessário adquirir medicamentos que não constam no catálogo eletrónico de Compras na Saúde, sendo assim necessário a CFT autorizar a aquisição. Um exemplo deste tipo de aquisição corresponde aos medicamentos sem Autorização de Introdução no Mercado em Portugal, o que implica a submissão de um pedido de Autorização de Utilização Excecional ao INFARMED.

Nos SF do HSM existe um gabinete dedicado exclusivamente ao Aprovisionamento de modo a facilitar a comunicação com o responsável pela Gestão de compras e aquisição de medicação, o Dr. Jorge Aperta. Uma farmacêutica-residente também se encontra responsável por este setor, e é ela que gera as encomendas. Depois de gerada a encomenda as administrativas estão responsáveis por emitir a nota de encomenda, com base na análise dos contratos estabelecidos com os diversos fornecedores. Assim que a nota de encomenda é gerada, cabe à farmacêutica-residente responsável pelas compras aprovar a nota de encomenda, para dar seguimento à mesma para o fornecedor.

As encomendas podem ser geradas de duas formas distintas. A forma usual de processar uma encomenda é através da Análise do Armazém, que resulta na lista dos produtos e medicamentos cujo nível de stock se encontra abaixo do ponto de encomenda. O ponto de encomenda é um método de gestão de stock que define o momento de um novo pedido de compra para um produto, prevenindo a rutura do mesmo. É feito com base no histórico de consumos e no tempo previsto de entrega por parte do fornecedor. Dessa forma quando estes critérios são atingidos e um medicamento ou produto farmacêutico atinge o ponto de encomenda, automaticamente irá aparecer no pedido de encomenda no sistema informático, de forma a ser efetuada a ordem de compra ao fornecedor.

Uma outra forma de gerar uma encomenda é criar uma nova encomenda, quando por algum motivo é necessário encomendar algum medicamento.

2.2.1. Aquisição de Benzodiazepinas, Psicotrópicos e Estupefacientes

Dado o risco destes medicamentos e o seu efeito aditivo, há uma necessidade de um controlo rigoroso desde a aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos mesmos. O circuito do controlo das benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes (BEP) começa com a encomenda dos mesmos ao laboratório, onde a nota de encomenda deve ser acompanhada pelo anexo VII, que é um impresso da Casa da Moeda. O anexo VII deve ser preenchido com as informações a quem se requisita o medicamento, o número de código do medicamento, a designação da substância ativa, qual a forma farmacêutica e a dosagem do medicamento, e ainda a quantidade pedida, como se analisa no Anexo 2. Deve ainda ser duplamente assinado e carimbado pelo Diretor Técnico dos SF, o Dr. Jorge Aperta. O anexo VII, quer a versão original quer o duplicado, seguem com a nota de encomenda para a entidade fornecedora, e deve voltar aos SF carimbado pelo Farmacêutico Responsável do laboratório e com preenchimento da quantidade fornecida.

Aquando da receção dos produtos, o farmacêutico é responsável por dar entrada dos medicamentos em questão, conferir se as quantidades recebidas estão de acordo com as quantidades fornecidas pelo laboratório, lotes, validades e confirmar se o anexo VII está devidamente preenchido. Existe um armário e um cofre no armazém para o armazenamento das BEP aos quais só o farmacêutico tem acesso. Assim, o farmacêutico fica responsável pelo seu armazenamento e pela gestão do stock.

Durante o meu estágio acompanhei como era feita a encomenda de BEP com a farmacêutica-residente assim como o preenchimento do anexo VII e do seu processo.

2.2.2. Receção e Conferência de Produtos Adquiridos

Os produtos requisitados chegam ao HSM pela zona exterior e são depositados na área de receção de encomendas, junto ao armazém central. Os distribuidores dos produtos em cada entrega fazem acompanhar-se com a respetiva guia de remessa e/ou fatura, na qual constam os produtos da encomenda pedidos e as quantidades entregues, bem como os lotes e os prazos de validade. A receção das encomendas e a entrada da mesma no sistema informático GHAF é função dos TSDT. Compete ao técnico verificar a guia de remessa e o número de volumes efetivamente entregues, validando as quantidades e o estado de boa conservação dos produtos (55). O TSDT deve ainda verificar se a forma

farmacêutica, a dosagem, o lote, e o prazo de validade dos produtos rececionados são concordantes com o que vem descrito no documento entregue pelo fornecedor. Aquando da entrada da encomenda no sistema informático, deve ser comparada a guia de remessa/fatura com a nota de encomenda. A guia de remessa/fatura é assinada pelo técnico que verificou se tudo está conforme e cabe às administrativas operacionais do Aprovisionamento agraphar a mesma à nota de encomenda e arquivar.

Cabe ainda ao TSDT ter atenção aos produtos que requerem condições especiais de armazenamento, como por exemplo refrigeração ou segurança adicional, como é o caso dos medicamentos derivados do sangue ou plasma humano, os hemoderivados. Estes medicamentos devem ser acompanhados com o Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL). As matérias-primas rececionadas devem ser acompanhadas com um boletim de análises. Os medicamentos citotóxicos devem ser imediatamente segregados dos restantes medicamentos. E quando se trata de BEP, também devem ser segregados, pois é responsabilidade de uma farmacêutica.

Durante o meu estágio acompanhei o circuito de receção de encomendas, e experienciei a importância de se executar todo este procedimento.

2.3. Armazenamento

Os SF do HSM dispõem de vários armazéns para os produtos farmacêuticos; o armazém central destina-se à maioria dos fármacos, e tem condições de temperatura inferiores a 25°C e humidade relativa entre 40 a 60%, sem luz solar direta. Os fármacos que necessitam de refrigeração estão armazenados em frigoríficos que garantem temperaturas entre 2º a 8ºC. Os frigoríficos e o armazém estão equipados com um termohigrómetro que emite alertas quando a temperatura oscila, de modo que o farmacêutico possa corrigir algum erro.

O armazém central está organizado por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI), da menor para a maior dosagem, sendo estas identificadas com cores como mostra a Figura 16.

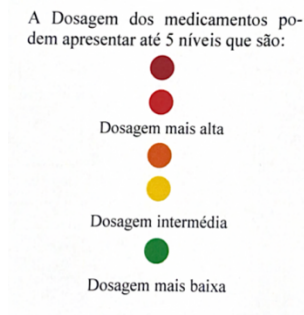


Figura 16 - Dosagem dos medicamentos por cores.

Cada medicamento está identificado com uma etiqueta que contem a DCI, a dosagem e a cor correspondente, a forma farmacêutica, o código de barras, o código interno. Os medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante, designados por *LASA- Look Alike Sound Alike*, são sinalizados com grafismo diferente com letras maiúsculas para modificar a perceção visual das mesmas, promovendo a sua diferenciação ao destacar algumas letras e ainda com o sinal de STOP na etiqueta (56).

São ainda sinalizados de forma diferencial os Medicamentos de Alerta Máximo de forma a destacarem-se dos restantes, com um sinal de perigo na etiqueta (Fig. 17).

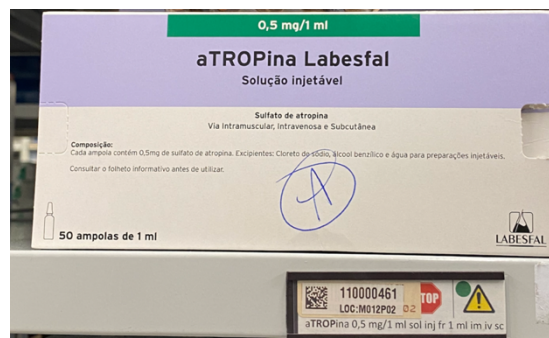


Figura 17 - Exemplo de etiqueta de medicamentos.

A organização de cada fármaco segue o princípio FEFO isto é, o primeiro com prazo de validade a expirar é o primeiro a sair, evitando que sejam ultrapassados prazos de validade.

No armazém central, existem cofres e armários segregados destinados ao armazenamento das BEP, com medidas de controlo de acesso restrito às farmacêuticas. Encontram-se organizadas por ordem alfabética de DCI e sempre que são dispensados requerem precauções especiais e um rigoroso controlo.

Os produtos inflamáveis requerem instalações apropriadas, e desse modo dispõem de um armazém segregado.

Os medicamentos citotóxicos dispõem também de um armazém próprio, na Área Branca, uma zona segregada e sinalizada com o símbolo de risco biológico. Os citotóxicos que necessitam de refrigeração, nesta mesma área, dispõem de frigoríficos para o seu armazenamento.

3. Distribuição

A distribuição de medicamentos para todos os serviços clínicos do Hospital é da responsabilidade da FH e tem como objetivo assegurar o acesso aos medicamentos e produtos de saúde, com prestação de cuidados farmacêuticos, para cumprimento de um plano Farmacoterapêutico, a pessoas em regime de internamento ou em regime de ambulatório (55). Pretende-se com este procedimento, conseguir uma melhor gestão de gastos com medicamentos, aumentar a segurança dos doentes e diminuir os erros associados à dispensa e administração de medicamentos (55).

No HSM os sistemas de distribuição em vigor dividem-se em distribuição não personalizada (por reposição de stocks nivelados de cada serviço ou por pedido extraordinário) e distribuição personalizada [distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) e distribuição a doentes em ambulatório]. A DIDDU é o sistema que melhor assegura um perfil farmacoterapêutico seguro com acompanhamento de um farmacêutico de modo a reduzir os erros associados.

3.1. Distribuição não personalizada

3.1.1. Por reposição de stocks nivelados

A reposição por stocks nivelados, baseia-se na existência de um nível qualitativo e quantitativo previamente definidos entre a FH e os serviços clínicos. Cada unidade de internamento tem um *stock* de medicação para casos de emergência ou urgência ou para entrada de doentes novos no serviço, de composição restrita e adaptada às suas características. Os stocks existentes são previamente definidos entre farmacêuticos, enfermeiros e médicos dos respetivos serviços clínicos, nivelados com base no consumo anual e necessidade dos serviços. A reposição do *stock* é feita semanalmente.

A reposição de stocks nivelados pode ser feita de acordo com dois métodos existentes no HSM: Reposição de *Stocks* Nivelados e Reposição por Sistema Kanban.

A reposição dos *stocks* nivelados é primeiramente requisitada pelo enfermeiro chefe quando os níveis de *stock* chegam a um limite mínimo até ao dia da semana previamente

estipulado entre ambos os serviços, o pedido é analisado e validado pelo farmacêutico responsável por cada serviço e preparado por um TSDT. A medicação e produtos farmacêuticos são enviados por um AO de acordo com uma periodicidade de reposição, que se encontra num mapa de distribuição. Assim que esse stock parte dos SF, passa a pertencer ao serviço a que será alocado. É estipulado um número de *stock* máximo de cada serviço entre o farmacêutico e o enfermeiro chefe do serviço anualmente.

A distribuição por Reposição de Stocks Nivelados é feita para vários serviços tais como, Cardiologia e Neurologia, Bloco Central, Consulta externa, Pediatria e Urgência Pediátrica, Urgência, Cirurgia, Urologia e Otorrinolaringologia (ORL), Psiquiatria, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes (UCIP) e Hospitalização Domiciliária.

A reposição de stock por Sistema Kanban, consiste num sistema de stock avançado, rastreado pela farmácia hospitalar, permitindo assim um maior controlo da medicação. Este sistema tem um dispositivo eletrónico, o *Personal Digital Assistant* (PDA), que permite gerir o *stock* através da leitura dos códigos de barra dos medicamentos. Este stock pertence à Farmácia independentemente de estar localizado nos serviços clínicos, pois o medicamento só é dado como consumido depois do serviço clínico em questão picar o código de barras do medicamento com o PDA aquando da administração a um doente. No HSM, os serviços clínicos que apresentam reposição de stock pelo Sistema Kanban são o Serviço de AVCs, Medicina A e B, Ortopedia e Pneumologia.

3.1.2. Distribuição por pedido extraordinário/urgente

Este método surge devido a necessidades específicas de doentes, medicamentos ou produtos de saúde que não constam no stock de certos serviços ou quando por vezes há falhas de medicamentos nos Serviços Clínicos e os mesmos realizam um pedido de medicação aos SF. A quantidade requisitada deve ser apenas para consumo imediato.

Cabe ao farmacêutico analisar o tipo e a quantidade do pedido, e se aprovado pelo mesmo, o TSDT prepara o pedido e o mesmo pode ser recolhido por um AO de cada serviço ou enviado pelo sistema Pneumático Robótica Hospitalar onde a medicação é enviada numa cápsula diretamente para o serviço que requisitou, desde que esse serviço disponha do sistema. Como o hospital ainda dispõe de uma ala antiga, não provida de sistemas automatizados como por exemplo as Medicinas A e B, há serviços que têm obrigatoriamente de se deslocar à farmácia para adquirirem a medicação. O sistema Pneumático (Fig. 18) tem como maior vantagem a chegada rápida e direta de medicamentos à enfermaria de cada serviço. Como desvantagem apresenta o facto de

não poder ser enviada toda a medicação, nomeadamente medicação de grande volume, inaladores pressurizados, hemoderivados ou embalagens frágeis com risco de quebra.



Figura 18 - Sistema Robótico Hospitalar - Pneumática.

3.2. Distribuição Personalizada

3.2.1. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

De modo a assegurar o acesso aos medicamentos, com prestação de cuidados farmacêuticos, para os doentes em regime de internamento, é necessário que a equipa de farmácia dispense a medicação (55). A DDDU permite aos serviços clínicos obter a medicação individualizada por toma de cada doente por um período de 24 horas.

Cada doente internado possui um perfil farmacoterapêutico prescrito pelo médico, ao qual se acede a partir do GHAF onde está descrita a medicação, a dose e a frequência pretendida para cada doente e cabe ao farmacêutico validar a prescrição do médico conforme a medicação disponível em stock, validar se a posologia e a dose estão adequadas, e conferir as interações entre medicamentos. É de extrema importância a validação farmacêutica para prevenir, identificar e resolver problemas relacionados com a medicação. Durante o meu estágio verifiquei o papel do farmacêutico como o principal agente na recolha, análise e comunicação de toda a informação relacionada com a medicação que o doente faz.

A validação da prescrição médica é feita todas as manhãs pelo farmacêutico encarregue de cada serviço no GHAF. Os doentes que apresentem alterações do regime farmacoterapêutico irão ter o nome assinalado a laranja ou a vermelho se urgente, de modo que o farmacêutico saiba que houve alterações no regime Farmacoterapêutico do doente. À tarde, de acordo com os horários estabelecidos, o farmacêutico deverá ter todas

as alterações validadas, de modo a processar a prescrição para dar início à preparação da medicação para DIDDU pelos TSdT.

Os serviços que dispõem de Dose Unitária no HSM são: Cardiologia e Neurologia, Unidade de AVCs, Cirurgia, Urologia, ORL, Medicina A e B, Ortopedia, Pneumologia, Psiquiatria, Obstetrícia e Ginecologia e a Unidade de Cuidados Intensivos. No meu período de estágio, a Dr^a. Célia Bidarra, a Dr^a. Isabel Silva e a Dr^a Beatriz Ruanes estavam responsáveis pela DIDDU, e tive a oportunidade de acompanhar e perceber como se processava a validação das prescrições médicas.

A dispensa é feita por serviço, em módulos que contêm gavetas individuais onde é colocada a medicação de cada doente. Cada gaveta está identificada com nome, número da cama, e número do processo do doente e com o nome do serviço clínico a que pertence. Os módulos de cada dia são identificados com a data do dia em que foram preparadas, de modo a não haver trocas das mesmas. A medicação ou produtos de saúde que, pela sua dimensão ou que necessitam de refrigeração, não vão dentro da gaveta, são identificados com a designação do serviço, nome do doente e número do processo.

A partir do momento em que as prescrições estão validadas pela farmacêutica, o TSdT prepara a medicação manualmente, por serviço, em módulos com gavetas individuais, para cada doente, para um período de 24h. Os módulos são transportados e entregues no horário definido, durante a semana pelo AO dos SF e no fim de semana pelo AO do respetivo serviço. Como exemplo, para o Serviço de Cardiologia, os módulos deverão sair dos SF pelas 14:30h, então a medicação destina-se ao período das 15:30h desse mesmo dia, até às 14:30h do dia seguinte. Às sextas-feiras, devido ao número reduzido de recursos humanos a laborar ao fim-de-semana, é preparada a medicação para um período de 72 horas.

O serviço da UCIP, funciona de uma maneira ligeiramente diferente. Uma vez que este serviço utiliza maioritariamente perfusões, há uma necessidade de consultar os débitos das perfusões para efetuar os cálculos das quantidades de ampolas necessárias para as preparações, e desse modo o farmacêutico tem acesso ao programa *Patient Care*, que é o programa utilizado pelos clínicos. A informação deste programa migra para o programa GHAF, contudo não migram os débitos. O programa *Patient Care* permite ainda ter acesso a toda a medicação que o doente fez desde que ficou internado na UCIP, assim como a variação dos débitos das perfusões e ainda ao diagnóstico do doente.

A validação da medicação para cada doente continua a ser validada a partir do GHAF, porém o acesso ao *Patient Care* é indispensável.

Durante o meu estágio consegui perceber essa importância uma vez que me foi dada a oportunidade de validar a prescrição médica, onde tive a necessidade de consultar qual o débito da perfusão que o doente estava a realizar para conseguir realizar os cálculos das âmpolas/frascos necessários para as 24 horas da perfusão. Consegui perceber que na UCIP é onde há o maior uso *off label* de medicamentos, como por exemplo, a norfloxacina é usada para prevenir o aparecimento de infeções nos líquidos abdominais que se formam em doentes com cirrose, a rifaximina quando usada uma vez por dia em doentes com cirrose, serve para prevenir a encefalopatia hepática. A eritromicina na UCIP é usada como antiemético.

O objetivo da DIDDU é garantir a maior segurança possível aos doentes, evitando incidentes, que podem ser frequentes e por vezes graves e frequentemente evitáveis. Nestas medidas inclui-se o cumprimento da prescrição médica, o acompanhamento farmacoterapêutico do doente, a racionalização da distribuição e dispensa de medicamentos, a correta administração dos medicamentos e a diminuição de custos com a medicação (55).

3.2.2. Distribuição a doentes em Ambulatório

Os medicamentos e produtos de saúde que necessitam de maior vigilância e controlo, pela sua potencial carga tóxica, características das patologias para as quais são prescritos e/ou elevado custo são, normalmente, dispensados pelos SF Hospitalares das entidades hospitalares do SNS (57). Os SF do HSM dispensam medicamentos a doentes crónicos com patologias específicas e abrangidos por regimes excecionais de participação e ainda medicamentos e produtos de saúde administrados ao utente em regime de ambulatório no Hospital de dia, consulta externa ou cirurgia de ambulatório. A intervenção farmacêutica, centrada na Farmácia Clínica, foca-se no doente e na melhor forma de dispensar os cuidados farmacêuticos garantindo qualidade, segurança e eficácia do tratamento.

O espaço é de fácil acesso pelo exterior, e garante a privacidade do atendimento prestado ao utente. Possui espaço suficiente para o armazenamento da medicação dispensada em ambulatório, quer em armários quer em frigoríficos.

Aos utentes em regime ambulatório é dispensada medicação em quantidade necessária para 30 dias de tratamento, salvo certas exceções como é o caso dos antivirais, pois devido ao baixo valor económico dos medicamentos, não se justifica a periodicidade mensal. Nestes casos, a medicação é dispensada para um período de 3 meses.

Para realizar o levantamento da medicação, cada utente tem um cartão de identificação fornecido pelos SF onde consta o nome completo do utente, o número do processo e a medicação e dosagem que o utente se encontra a fazer. No caso de haver stock de mais de uma marca do fármaco em questão, deve-se escrever a marca que o doente realiza a vermelho. Quando a medicação é levantada por um cuidador/familiar, este deve acompanhar-se do cartão da farmácia do utente e deve ser previamente identificado, com o nome completo e a respetiva ocupação (ex: bombeiro, prestador de serviços num lar, grau de parentesco, etc).

A primeira vez que um utente levanta a sua medicação crónica deve assinar um termo de responsabilidade em como se responsabiliza pela boa utilização do medicamento, assim como realiza um correto transporte e armazenamento no domicílio. O doente é ainda informado das consequências do não cumprimento do plano terapêutico, do extravio ou dano à medicação, assim como de informações técnicas pertinentes.

Em casos de doentes externos à instituição, é exigido o modelo de receita materializada com aposição de vinheta médica, fazendo menção ao diploma legal que estabelece o regime especial de comparticipação. Esses doentes têm previamente que ser avaliados pela CFT. No caso de serem validados, devem apresentar-se sempre com a receita original, a qual deve ser fotocopiada, arquivada e assinada por quem dispensou e por quem levantou a medicação, e ainda deve constar o lote da medicação que foi dispensada.

Para os doentes internos da instituição, o registo da dispensa da medicação ao doente ou ao seu cuidador/familiar é feito através do GHAF, onde fica registado o número de unidades dispensadas e o respetivo lote e a identificação da pessoa a quem foi dispensada a medicação.

O serviço de ambulatório prepara ainda a medicação a ser enviada a uma equipa de enfermagem que se desloca periodicamente às UCSP da região da Guarda, de forma a garantir que os doentes que fazem medicação como medicamentos biológicos ou hemoderivados, recebem esse tratamento de forma adequada e sem falhas. A farmacêutica responsável pelo Ambulatório tem como função preparar a medicação que vai ser administrada nessa semana pelos enfermeiros, assim como validar se o doente está a fazer a medicação no tempo correto e na dosagem correta.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de acompanhar o Ambulatório de perto, onde pude realizar tarefas como a criação de cartões de identificação de utentes, pude acompanhar várias dispensas de medicamentos e todo o processo desde a validação da receita, à dispensa das unidades necessárias para um período de tratamento quer de 1

mês como de 3 meses, até à identificação da pessoa a realizar o levantamento. Tive ainda a oportunidade de validar e preparar a medicação para o Hospital de dia, que iria ser levantada na semana seguinte. Acompanhei também o processo de dispensa a utentes externos.

Durante o tempo que passei pelo Ambulatório consegui perceber a importância da privacidade do espaço, a importância da informação e comunicação prestada pelo farmacêutico aos utentes de modo a perceber se o utente adere à terapêutica, e a importância da validação farmacêutica no ato da dispensa de modo a prevenir erros de medicação.

3.2.3. Distribuição para as Unidades de Cuidados de Saúde Personalizados

A ULS da Guarda é composta por 13 UCSP e o HSM está encarregue da distribuição da medicação e produtos farmacêuticos para as respetivas UCSP. As maiores necessidades das UCSP são os contraceptivos do planeamento familiar, material de penso e vacinas. A medicação enviada não é muito representativa em termos de custos.

A distribuição da medicação e produtos de saúde para as UCSP é feita mensalmente, em dias estabelecidos entre os SF e as respetivas UCSP. Uma vez que a ULS da Guarda apresenta 13 UCSP, a distribuição é faseada por semanas de cada mês. O pedido é gerado pelo enfermeiro chefe de cada UCSP através do GHAF, e validado pela farmacêutica encarregue das UCSP. No entanto, caso haja necessidade de medicação urgente, é realizado um pedido extra-perfil e o próprio centro de saúde assegura o transporte dessa medicação. Os *stocks* das UCSP são repostos mensalmente de acordo com os níveis estabelecidos entre os SF e o enfermeiro responsável pelo centro de saúde.

Nas UCSP é feito um Rastreio ao Cancro do Colo do Útero (RCCU) e é a ULS da Guarda que fornece o kit para o RCCU.

Nos UCSP existe uma exceção em termos de pedido pois para os anéis vaginais e sistemas de libertação intrauterinos, produtos farmacêuticos do planeamento familiar, o pedido deve ser acompanhado do nome e processo do utente a quem se destinam, assim como deve previamente ser apresentada uma justificação médica.

Os suplementos, também devem ser requisitados por utente e número de processo, e devem vir acompanhados de uma prescrição/justificação médica, avaliação da nutricionista e ainda um comprovativo de carência económica pela assistente social. Tudo isto é avaliado pela CFT, de modo a ser ou não aprovado.

3.3. Distribuição de medicação sujeita a um controlo especial

3.3.1. Benzodiazepinas, Psicotrópicos e Estupefacientes

A identificação e registo dos medicamentos BEP administrados aos doentes, como metodologia adequada à investigação de eventual relação de casualidade entre a administração terapêutica daqueles medicamentos e a deteção de tráfico ilícito, deverá permitir um procedimento uniforme de registo de todos os atos de requisição clínica, dispensa pelos SF, distribuição aos serviços e administração aos utentes dos medicamentos BEP.

A requisição destas substâncias a nível interno inicia-se na mesma com a prescrição médica pelo GHAF, mas a distribuição destes medicamentos é realizada separadamente dos demais. A solicitação destes medicamentos normalmente é realizada pelo enfermeiro-chefe do SC via telefónica para os SF e exige o preenchimento manual do Anexo X (Anexo 3). O pedido deve ser apenas conforme a necessidade de consumo de cada SC, e cabe ao farmacêutico validar o pedido e as quantidades requisitadas. De seguida o Anexo X, constituído por dois impressos autocopiativos, onde consta o original e o duplicado, é preenchido pelo farmacêutico. Este regista o número sequencial de cada impresso e o nome do serviço clínico para onde são fornecidos os medicamentos, qual o nome da substância ativa a dispensar, a forma farmacêutica e a dosagem. Preenche-se ainda a quantidade total fornecida. O farmacêutico que dispensa deve identificar-se com o nome legível, o número mecanográfico e a data da dispensa. Cada anexo X, pode apenas conter uma substância ativa e só podem ser dispensadas no máximo 10 unidades.

As farmacêuticas, as únicas com acesso à chave dos cofres onde estão armazenadas as BEP, preparam a medicação requisitada e colocam-na num saco transparente identificado com o SC a que se destinam. Para levantar a medicação, o enfermeiro desloca-se aos SF, e verifica com a farmacêutica se a quantidade requisitada e a dispensada está conforme, e assina o anexo X. Nos SF fica o duplicado, e o original segue com o enfermeiro para o SC, para poder ser preenchido o nome e o número do processo clínico do doente a quem é administrado o medicamento, a dosagem administrada, a data de administração e o nome do profissional que administrou.

Quando todos os medicamentos dispensados forem administrados, os enfermeiros são responsáveis por devolver o impresso original aos SF, que conferem e arquivam por um período mínimo de 3 anos. No entanto, se o SC apresentar um armazém avançado, todo este circuito se processa através do GHAF, sem necessidade de preencher o anexo X manualmente.

Todas as requisições e cedências de BEP, são enviadas trimestralmente ao INFARMED. Para estes serviços com armazém avançado, através do GHAF, trimestralmente gera-se o anexo X e envia-se para o INFARMED.

Durante o meu estágio, pude acompanhar todo o circuito das BEP, desde a aquisição, a requisição e a dispensa, e pude auxiliar as farmacêuticas na preparação das BEP a dispensar.

3.3.2. Hemoderivados

Dada a extrema importância do controlo dos medicamentos derivados do plasma humano, surgiu a necessidade de se estabelecer um procedimento uniforme de registo de todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes (58). Este grupo de medicamentos está regulado pelo Despacho Conjunto nº 1051/2000 de 14 de setembro.

A requisição de hemoderivados pode ser feita via eletrónica, através do GHAF, nos serviços clínicos que dispõem de prescrição eletrónica. A dispensa é feita através do GHAF, onde se gera um número único de dispensa por toma de utente e é com este número que o enfermeiro administra o hemoderivado ao utente.

Para os serviços clínicos sem prescrição eletrónica como é o caso da Consulta, do Bloco Operatório e das UCSP é necessário preencher o impresso nº 1804 da Imprensa Nacional- Casa da Moeda (Anexo 4). Este é constituído por duas vias: a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”. A Via Farmácia é preenchida por um Farmacêutico, a qual é autocopiada para a Via Serviço, no ato da dispensa.

No caso do Serviço da Consulta, após prescrição dos hemoderivados, a farmacêutica verifica se o quadro A e B do impresso estão devidamente preenchidos pelo serviço requisitante. Se estiverem devidamente preenchidos, a farmacêutica preenche o quadro C com o nome do hemoderivado e a dose do mesmo, a quantidade por extenso a ser dispensada, o lote, qual o laboratório de origem e ainda o número do CAUL do lote daquele hemoderivado. De seguida, a farmacêutica prepara os hemoderivados a ceder, devidamente etiquetado com o nome completo do doente, a idade, a cama e o serviço onde se encontra. A via serviço segue para o Serviço Clínico a acompanhar o medicamento, e a via Farmácia fica arquivada nos SF.

Para o Serviço do Bloco Operatório e para as UCSP, existe uma particularidade na dispensa dos hemoderivados, uma vez que são dispensados antes de prescritos. O enfermeiro leva os hemoderivados, assim como as duas vias dos impressos, de modo a

preencher o quadro A, B e D. O médico deve preencher o quadro A, com o seu nome legível, número mecanográfico, assinatura e data. Deve ainda preencher a identificação do doente com uma etiqueta autocolante, onde conste o nome, o número de identificação civil, o número do processo e o número do SNS. O quadro B, é também preenchido pelo médico, com uma breve justificação clínica. O quadro D, referente ao registo de administrações ao doente, é preenchido pelo enfermeiro após a administração dos respetivos hemoderivados ao doente. Quando o impresso se encontra devidamente preenchido o enfermeiro deve arquivar a via Serviço no processo do doente, e deverá devolver a via Farmácia aos SF devidamente preenchida. É impressa uma fotocópia da Via Farmácia aquando da dispensa que fica arquivada nos SF até o impresso original ser devolvido. Os SF substituem a fotocópia da Via Farmácia pelo documento original, por um período mínimo de 30 anos. Só depois do enfermeiro entregar os documentos originais nos SF é que o farmacêutico pode enviar mais hemoderivados aos SC e às UCSP, pois o não envio do anexo original aos SF anula automaticamente os envios posteriores.

São dispensados às UCSP da ULS da Guarda a Imunoglobulina Anti-D e a Imunoglobulina Antitetânica. As duas imunoglobulinas devem estar disponíveis nas UCSP sendo a Ig Anti D administrada no seguimento da consulta de Obstetrícia e a Ig antitetânica nos serviços de atendimento permanente.

4. Produção e Controlo

4.1. Preparação de Formas Farmacêuticas não Estéreis

Nos SF do HSM o laboratório de Farmacotecnia é onde se preparam os medicamentos manipulados prescritos pelos médicos, quer sejam fórmulas magistrais quer sejam preparados officinais. A área da farmacotecnia mantém uma importância relevante no tratamento de populações especiais. É um ato de exceção, só podendo realizar-se se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob forma farmacêutica não pretendida.

O laboratório é composto por todo o material e equipamento de laboratório necessários à preparação dos manipulados, excipientes e matérias-primas, pelos materiais de acondicionamento, um frigorífico de armazenamento de soluções que necessitem refrigeração e dispõe ainda de documentação necessária para a execução das preparações como o formulário galénico português, os dossiers com as folhas de registo das preparações e rótulos dos manipulados, as fichas técnicas dos produtos e os certificados de análise das matérias-primas. O farmacêutico é o único responsável pelo laboratório e pela preparação dos manipulados, devendo assegurar que as fichas de garantia de

qualidade e segurança das matérias-primas se encontram disponíveis para consulta no laboratório. É ainda responsabilidade do farmacêutico registrar todos os manipulados preparados na folha de “Registo de Manipulados”. O laboratório deve ser uma zona limpa e antes de iniciar qualquer preparação é desinfetado o local de trabalho assim como os materiais necessários para a preparação. Todos os recipientes de acondicionamento são esterilizados de modo a garantir o menor risco de contaminação possível.

A prescrição do médico deve ser validada pelo farmacêutico, de forma a perceber se o laboratório dispõe dos princípios ativos e dos excipientes necessários, perceber se há interações entre os mesmos, perceber qual a formulação mais adequada, perceber qual a estabilidade da formulação e as condições de armazenamento aconselhadas.

Depois da prescrição ser validada pela farmacêutica, esta deve preencher a “Guia de Preparação” com toda a informação necessária, como o lote da nova preparação, o nome do doente ou do serviço clínico que requisita e o nome do prescritor, a data de preparação e a quantidade a preparar no total. Na Guia de Preparação consta uma tabela onde se encontram todas as informações relativas às matérias-primas utilizadas na preparação, com o lote de cada matéria-prima, a sua validade e qual o laboratório que produziu a matéria-prima, a quantidade utilizada de cada matéria-prima e o operador deve rubricar. O tipo de embalagem que usar para acondicionar o manipulado tem um lote e uma capacidade, as quais devem ser registadas na Guia de Preparação. O rótulo deve ser sempre feito em duplicado pois um dos rótulos é colado na Guia de Preparação e outro é colocado na embalagem de acondicionamento. Os rótulos das preparações contêm o nome da preparação, a via pela qual deve ser administrado, o lote, a validade, a posologia e algumas considerações importantes. Para a atribuição de um novo lote a cada preparação feita, segue-se uma regra, onde o primeiro dígito é uma letra do alfabeto consoante o número de preparações feitas (isto é, se é a primeira preparação do dia atribui-se a letra A, se é a segunda preparação atribui-se a letra B e assim sucessivamente). Os dígitos seguintes correspondem ao dia em que está a ser preparado. Sendo assim, a primeira preparação realizada no dia 13/06/2024 terá o lote A130624.

Os manipulados mais frequentemente pedidos já têm uma Guia de preparação com o procedimento técnico já preenchido, como mostra o exemplo na figura 19.

SERVIÇOS FARMACÉUTICOS
Guia de Preparação – Solução de Shohl

Forma Farmacéutica: Solução Oral Data de Preparação: ____/____/____
 Lote: _____ Quantidade a preparar: ____ ml.
 Nome do doente / serviço: _____
 Nome do prescriptor: _____

Matéria-Prima	N.º Lote	Validade	Laboratório	Quantidade para 700ml	Quantidade utilizada	Operador
Citrato de sódio				70g		
Ácido cítrico				46,9g		
Concentrado de Parabenos				7g		
Groseira				7ml		
Xarope comum				q.b.p. 700ml		

Preparação Operador

1. Desinfetar toda a área circundante que vai estar envolvida no processo de manipulação, bem como, seringas e milers do manipulador.
2. Pesar rigorosamente as quantidades indicadas.
3. Dissolver o citrato de sódio e o ácido cítrico em cerca de 500ml, de xarope comum, com agitação.
4. Adicionar o concentrado de parabenos e agitar.
5. Adicionar o xarope de groselha e agitar.
6. Completar o volume para 700 ml, com xarope comum e agitar.
7. Acondicionar e rotular.

Material utilizado: balança, pipeta, espátula, proveta, gobelés, papel de filtro, funil.

Tipo de embalagem	Conservação	Prazo de utilização	Advertências
Frasco âmbar Capacidade: _____ Lote: _____	Proteger da luz e humidade. Conservar no refrigerador.	1 mês	

Rotulagem Operador

Serviços Farmacêuticos
SOLUÇÃO DE SHOHL
 Agitar antes de usar. Conservar no refrigerador.
 Usar até: ____/____/____
 Usar até: ____/____/____
 Possível: Semiflex dia

Ensaio	Especificação	Resultado	Operador
		Conforme	Não Conforme
1. Características Organolépticas			
1.1. Cor	Solução amarelada	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1.2. Aspecto	Solução límpida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. pH	Entre 4,0 e 4,5	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Quantidade	____ ml, q.b.p. de quantidades a preparar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Antes do enchimento verificar, em proveta graduada, o volume da preparação.

Aprovado Rejeitado
 Libertado por: ____/____/____

Anotações:

Bibliografia:
 - Farmulário Galénico Português 2001 – 1ª Edição (2000)

SF Ing 000.00 Página 2 de 2

Figura 19 - Exemplo de uma Guia de Preparação da ULS Guarda.

É ainda responsabilidade do farmacêutico averiguar se, de acordo com a quantidade preparada e os levantamentos dos medicamentos manipulados (tempo e prazo de validade), os utentes aderiram à terapêutica. Caso sejam detetadas não conformidades, é função do farmacêutico alertar o médico prescriptor da não adesão do utente à terapêutica.

No decorrer do meu estágio acompanhei a farmacêutica responsável pela Farmacotecnia, e preparei alguns manipulados prescritos pelos médicos ou requisitados pelos serviços clínicos. Os manipulados mais prescritos que eu acompanhei foram:

- Solução composta de Nistatina: Uma formulação bucal destinada a bochechar para utentes oncológicos para o tratamento ou profilaxia de mucosites
- Álcool a 50º: Para conservação das biópsias
- Suspensão oral de Trimetoprim a 1%
- Suspensão oral de Nitrofurantoína.

Tive ainda a oportunidade de preparar uma Solução de Shohl (Fig. 20), que é uma solução tampão de ácido cítrico e citrato de sódio, para um doente com acidose metabólica, pois a formulação alcaliniza o estado de acidose metabólica crónica.



Figura 20 - Etapas da preparação da Solução de Shohl.

4.2. Reconstituição de fármacos citotóxicos

A referência a citotóxicos engloba todos os fármacos utilizados nos protocolos oncológicos. Nos SF do HSM as patologias mais frequentes enquanto estive nesta área foram cancro da mama, neoplasias do trato digestivo como cancro do colon e do reto, neoplasias do trato respiratório, nomeadamente cancro do pulmão, neoplasias hematológicas, neoplasias nefrológicas e neoplasias urológicas.

Existe um Manual da Unidade de Preparação de Citotóxicos onde estão descritos os Procedimentos Internos realizados na Unidade de Preparação de Citotóxicos. Este Manual visa definir normas de trabalho para a correta manipulação de citotóxicos, de forma a assegurar a uniformidade de atuação em todos os pontos do processo e rastreabilidade até ao produto final.

No HSM este processo inicia-se com a aquisição destes medicamentos e o principal critério de escolha dos medicamentos para a quimioterapia e dos biológicos é o preço, porém este processo envolve um parecer técnico muito rigoroso. Um outro critério de escolha é com base nas capacidades do fornecedor dar respostas imediatas, especialmente em medicamentos novos. Um critério de exclusão para a aquisição de citotóxicos a determinados laboratórios é o aparecimento de reações adversas a um medicamento de determinado laboratório.

A receção dos citotóxicos e dos medicamentos biológicos exige a inspeção, de forma segregada dos restantes medicamentos, e devem ser utilizadas luvas para o manuseio das caixas, que devem estar devidamente identificadas. Os citotóxicos são armazenados num armazém próprio, o armazém dos citotóxicos, segregado do armazém geral, tem em consideração os protocolos internos, e é feito por TSDT.

Assim o processo inicia-se com a prescrição do médico gerada eletronicamente no GHAF com base nos protocolos terapêuticos. Os protocolos terapêuticos são criados a nível interno por clínicos e por farmacêuticos baseados em *guidelines* internacionais e em

normas existentes, de modo a uniformizar os procedimentos de acordo com os fármacos disponíveis nos SF. Estes protocolos encontram-se inseridos no GHAF. Os protocolos terapêuticos existentes e os novos protocolos a implementar são aprovados pela CFT, uma vez que são os farmacêuticos que desempenham um papel fundamental na seleção de medicamentos.

Na prescrição médica consta a identificação do utente, o seu peso, altura e superfície corporal, o protocolo terapêutico com identificação dos citotóxicos a administrar e as soluções de diluição, a pré-medicação do doente, e a via de administração.

No entanto, todas as sextas-feiras de cada semana, a enfermagem envia os ciclos da semana seguinte, de modo que as farmacêuticas possam planear a semana seguinte.

Cabe ao farmacêutico validar a prescrição médica após o enfermeiro confirmar a presença do utente no Hospital de Dia declarando luz verde em como o doente se encontra no serviço e que está apto para receber um ciclo de citotóxicos. A validação farmacêutica é de extrema importância pois assegura que a posologia prescrita está adequada ao tratamento da patologia, confirma se é possível realizar as preparações de acordo com a solução de diluição, o volume e a via de administração, e é ainda função do farmacêutico preparar a medicação necessária assim como as soluções de diluição a entrar na câmara de fluxo de ar laminar vertical (CFALV).

Após a validação são impressas duas etiquetas por doente, onde consta toda a informação relevante à preparação dos citotóxicos como o nome do utente, a ordem de administração, a data de preparação, o citotóxico com a respetiva dose e o volume assim como a solução de diluição a usar e o respetivo volume, o volume final da preparação e qual o tempo de perfusão.

A seleção do material a utilizar para a manipulação de citotóxicos com base nas etiquetas e na guia de preparação desse dia é da responsabilidade da farmacêutica. O TSDT retira o acondicionamento secundário dos citotóxicos e quando todo o material necessário à preparação se encontra preparado é tudo desinfetado com toalhetes desinfetantes e borrifado com álcool a 70^o, para posteriormente passar da sala exterior para a sala limpa de preparação dos citotóxicos a partir do *transfere*, que é um compartimento entre a sala limpa e a zona exterior que permite a transferência de matérias-primas e medicamentos sem que haja uma grande perturbação do fluxo de ar e de assepsia, desse modo só é possível abrir cada porta alternadamente.

Nos SF do HSM a reconstituição de fármacos citotóxicos é realizada na Área Branca, por um TSDT com supervisão de uma farmacêutica (Fig. 21), numa sala limpa de preparação de citotóxicos com uma CFALV, uma antecâmara onde o farmacêutico e o TSDT colocam o equipamento de proteção individual segundo o procedimento interno próprio para assegurar a integridade do operador e manter as condições assépticas dos citotóxicos preparados.

O TSDT é responsável pela manipulação dos medicamentos onde segue princípios e metodologias descritas nos Procedimentos Internos e realiza-se primeiro a preparação dos medicamentos biológicos e só depois os citotóxicos. A ordem de preparação é por fármaco e não por doente. A fim de preparar medicamentos citotóxicos com segurança, nunca se juntam medicamentos com processos de fabrico diferentes, pois os excipientes podem interagir e provocar reações adversas nos doentes, e uma vez administrado sempre o mesmo laboratório é fácil rastrear em situações de reações adversas.

A farmacêutica retira a preparação pronta da CFALV, coloca a etiqueta que foi previamente impressa no frasco/saco e embrulha-a em papel de alumínio, mesmo as preparações não fotossensíveis, e coloca-se outra etiqueta no exterior do papel alumínio.

De seguida as preparações de cada doente são colocadas num saco plástico vermelho e numa mala hermética. Esta mala hermética é colocada no *transfere* para serem transportadas até ao Hospital de Dia de Oncologia por um AO dos SF.



Figura 21 - Preparação dos citotóxicos na sala de preparações estéreis.

Quando são enviadas para o Serviço Clínico, o farmacêutico é responsável por libertar as preparações no GHAF, para o enfermeiro poder registar quando é que as mesmas foram administradas ao doente. No final do dia de trabalho, as quantidades remanescentes são desperdiçadas. Tudo o que for utilizado durante a preparação dos citotóxicos é colocado na *biobox* correspondente ao grupo IV para ser incinerado.

Devido ao rigor e esterilidade que esta área exige desenvolveu-se um Procedimento Interno com um Plano de Limpeza, de modo a garantir a correta limpeza da CFALV e das salas adjacentes. Antes de cada sessão de trabalho a CFALV é desinfetada para remover os microrganismos e no final do dia de trabalho é realizada a descontaminação da CFALV de modo a remover os resíduos dos fármacos, pelo TSDT e por uma farmacêutica.

A limpeza da sala limpa e da antecâmara, é feita diariamente por um AO com formação prévia. Na zona limpa é feito um controlo biológico de 15 em 15 dias de modo a garantir a esterilidade do espaço e do operador. São colocadas placas de gelose sangue em contacto com o ar da sala e com o ar da CFALV, outra placa para analisar as luvas do manipulador e uma zaragatoa para amostragem de superfícies como a bancada, cadeiras, tubagem, carrinho de apoio e canto do chão para determinar a eficiência dos processos de limpeza. Acondiciona-se devidamente as placas de gelose sangue, e envia-se ao Laboratório de Microbiologia para incubação. Nas 24-72h seguintes consultam-se os resultados do crescimento biológico fornecidos pelo laboratório e preenche-se o formulário de registo de resultados.

As condições de temperatura, humidade e pressão também são controladas, onde o diferencial de pressão entre a Sala Limpa e a Antecâmara deve ser entre 10 a 15 Pa, a temperatura deve encontra-se entre 20-25°C e a humidade deve estar entre 40±5% - 60±5%.

No final de cada dia de trabalho, regista-se o tempo de exposição a citotóxicos do farmacêutico e do técnico, a hora de início e a hora final, e o número de preparações efetuadas. Os elementos da equipa de preparação de citotóxicos devem ser submetidos a um controlo médico regular, pelo menos uma vez por ano.

No caso de derrame ou extravasamento de citotóxicos, estão estipulados procedimentos internos a realizar. Há um Kit de Derrame, o *Chemoprotect Spill Box*, em cada zona onde se encontrem citotóxicos. O kit é composto por máscara, óculos, bata e sapatos de proteção, pelo pó Green para líquidos, panos *Power-Sorb* para extensões de derrame maiores, um contentor disponibilizado para colocar todos os resíduos especiais. Se houver um derrame na sala limpa, deve usar-se o Kit de Derrame, e tem que ser reposto um novo Kit de imediato.

A semana que estive alocada a esta área tive a oportunidade de efetuar as validações das prescrições médicas com supervisionamento, fiquei a conhecer as normas de segurança relativas ao manuseamento, acondicionamento, identificação e distribuição dos

fármacos. Durante essa semana tive a oportunidade de acompanhar a execução da reconstituição e diluição dos citotóxicos e injetáveis na CFALV.

Durante o meu estágio constatei que a monitorização farmacocinética da terapêutica oncológica não era realizada nos SF. Uma vez que os citotóxicos e os fármacos utilizados em oncologia apresentam elevada toxicidade e elevadas taxas de falência terapêutica, e dada a importância de um regime posológico individual onde existe uma grande variabilidade inter e intra-individual e uma margem terapêutica estreita, a farmacocinética deveria ser um trabalho multidisciplinar onde o farmacêutico deveria ter um papel ativo, pois a farmacocinética é uma competência farmacêutica.

4.3. Reembalagem

Nos SF do HSM existe a área da reembalagem de medicamentos, que é da responsabilidade de um farmacêutico, e tem como objetivo dispor de um medicamento na dose prescrita de forma individualizada, permitindo assim reduzir o tempo de enfermagem dedicado à preparação de medicação a administrar, reduzir os riscos de contaminação do medicamento, reduzir os erros de administração e uma maior economia.

A reembalagem (Fig. 22) serve para se obterem doses unitárias de formas orais sólidas de medicamentos que vêm embalados em frascos multidoses ou para obter doses diferentes das comercializadas no mercado, fracionando comprimidos para obter a dose prescrita. Para cada medicamento reembalado é necessário garantir a sua identificação contendo o nome por DCI, a dosagem, a forma farmacêutica, o dia de embalagem e por cada medicamento embalado é criado um lote e uma validade. Após a reembalagem a validade atribuída é de 6 meses, exceto se o prazo de validade inicial for inferior a 6 meses e com base no dia do mês em que nos encontramos. Se não passar do dia 15 de cada mês, o prazo de validade são 5 meses, se passar do dia 15 o prazo de validade atribuído são 6 meses.



Figura 22 - Exemplo de reembalagem de um medicamento.

Este processo de reembalagem já se encontra automatizado através de um equipamento de reembalagem de Formas Sólidas de Medicamentos, o aparelho *Auto-Print Unit Dose System*, que garante as condições de segurança com menores riscos de contaminação e permite a correta identificação do medicamento reembalado.

Todos os medicamentos sólidos embalados em blisters que não vêm identificados individualmente com o lote, a validade e a DCI não estão adaptados à DDDU, e é então necessária a reetiquetagem de cada um individualmente. Cada etiqueta deve conter o nome do medicamento por DCI, a dosagem, a forma farmacêutica, o lote do medicamento e ainda a validade do mesmo (Fig. 23). Assim, quando distribuído em dose unitária para ser administrado ao doente, o enfermeiro dispõe da informação necessária. Após serem reetiquetados, são colocados na embalagem de aprovisionamento secundário e conferidos pelo farmacêutico responsável pela área e posteriormente armazenados.

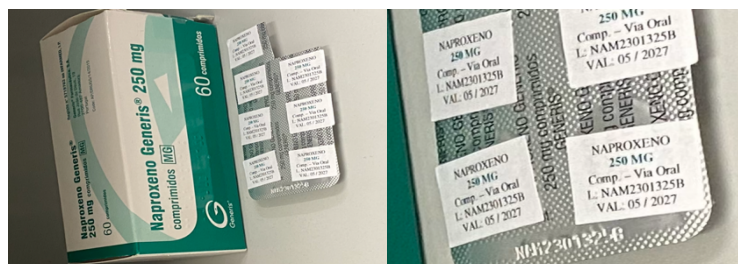


Figura 23 - Exemplo da reetiquetagem de um medicamento.

Os responsáveis pela realização da reembalagem e reetiquetagem são os TSDT e cabe ao farmacêutico validar o trabalho realizado por estes, para dar seguimento à libertação dos lotes.

5. Atividades de Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos

A intervenção ativa do farmacêutico na atualização das informações sobre as alternativas terapêuticas existentes contribui para uma prescrição responsável dos medicamentos, e por conseguinte, proporciona um elevado grau de qualidade, transparência e coerência nas terapêuticas prescritas, assim como uma redução dos custos inerentes para as famílias e para o Estado. A nível hospitalar, o farmacêutico deve intervir na tradução, na otimização, na atualização científica e na implementação de normas de orientação clínica (59).

As dificuldades de acesso aos medicamentos, quer devido a ruturas no circuito do medicamento, quer devido à impossibilidade dos SF adquirirem todos os medicamentos existentes no mercado, colocam o farmacêutico como agente principal para minimizar o

seu impacto nos resultados clínicos dos doentes. O farmacêutico tem o papel de informar o clínico sobre as substituições terapêuticas ao dispor, de modo a assegurar a segurança e os resultados clínicos do doente. Durante o meu estágio pude acompanhar o processo de resposta a pedidos de informação sobre medicamentos, aplicados a situações clínicas concretas. O farmacêutico era também abordado com questões acerca dos citotóxicos e as suas diluições.

A visita médica com a contribuição do farmacêutico deveria ser um momento de partilha interprofissional na resolução dos casos clínicos presentes nos serviços. Devido à pandemia COVID-19, as visitas médicas com a presença de um farmacêutico ficaram suspensas, e estavam agora a ser retomadas. As farmacêuticas do HSM reconhecem a importância destas visitas, uma vez que o farmacêutico é o profissional que domina todos os aspetos do medicamento. Dispus da oportunidade de acompanhar uma farmacêutica a uma visita médica, onde as suas intervenções e questões foram de extrema relevância, porém os médicos não se mostraram particularmente atentos à participação da farmacêutica.

Considero que as intervenções farmacêuticas no âmbito dos processos de reconciliação da medicação e da revisão terapêutica, assim como a consulta farmacêutica, trariam um impacto de grande magnitude no que diz respeito à segurança do doente. Esta lacuna no HSM já foi reconhecida, e durante o meu estágio questioneei esta temática, a qual está em processo de resolução.

6. Participação do Farmacêutico nos ensaios clínicos

Para a execução dos ensaios clínicos (EC) é necessário monitorizar aspetos éticos, a segurança e a integridade dos participantes, sendo esta uma competência da Comissão de Ética.

Uma vez que o farmacêutico é o especialista do medicamento, a sua presença nos Ensaio Clínicos garante a segurança ao longo do circuito dos medicamentos experimentais, sendo responsável pela receção, garantia de um armazenamento correto, dispensa, elaboração de registos e devolução ao promotor. O farmacêutico promove uma utilização criteriosa dos medicamentos experimentais, mantendo-os em circuito segregado (60).

O farmacêutico responsável pelos EC tem como função conferir a medicação recebida ao nível da identificação, integridade e condições de transporte, e confirmar a receção da documentação e certificados associados ao medicamento experimental (61). A

confirmação da receção da medicação é comunicada ao Monitor do EC através de plataformas próprias de cada Promotor.

É preenchido um formulário interno, a *Checklist* para Receção de medicação para EC, de modo a garantir que a receção do Medicamento Experimental cumpre todos os requisitos.

No HSM, nos SF, existe uma sala destinada aos Ensaio Clínicos, onde são armazenados os medicamentos experimentais de acordo com as condições definidas pela legislação e pelo Promotor, assim como os documentos referentes aos EC.

Os SF são responsáveis pela dispensa da medicação experimental do EC, onde registam o número de embalagens, lote e prazo de validade da medicação dispensada. O registo da dispensa será realizado no formulário que se encontra nos anexos (Anexo 5), previamente aprovado pelo Monitor do EC. A medicação experimental oral será tomada pelo participante em regime de ambulatório e de acordo com as indicações do Investigador. Se a medicação for intravenosa ou subcutânea será administrada pela equipa de enfermagem em regime de internamento de Hospital de Dia.

As devoluções de medicação das formas farmacêuticas orais pelos Participantes, têm de ser registadas pelo farmacêutico responsável com a data da devolução. Será contabilizada a medicação devolvida assim como o cálculo da *compliance*. A medicação devolvida retorna ao Promotor do EC.

Contudo, no HSM, a participação do farmacêutico nos EC poderia ter um papel mais envolvente, porém devido à falta de recursos humanos não dispõe de um farmacêutico integrado a tempo inteiro nos EC. A farmacovigilância e a farmacocinética não são realizadas pelo Farmacêutico, mas sim pelo coordenador do EC, que normalmente é um TSDT.

7. Farmacocinética Clínica: monitorização dos fármacos na prática clínica

No HSM o farmacêutico hospitalar é responsável pela farmacocinética de três antibióticos, desempenhando um papel fulcral na monitorização da terapêutica de modo a reduzir a toxicidade e a garantir a eficácia terapêutica individual de cada doente. São monitorizadas a gentamicina, a vancomicina e a amicacina.

O programa informático utilizado para a monitorização destes fármacos nos SF do HSM é o *PrecisePK*, que permite com muita rapidez e eficácia, proceder à determinação dos

parâmetros farmacocinéticos de cada doente, como a área sob a curva (AUC), o pico e o vale.

A monitorização inicia-se com o enfermeiro que efetua a recolha do sangue após o tempo definido para os doseamentos dos diversos fármacos a serem monitorizados. Após as análises clínicas do doseamento do doente estarem disponíveis no programa Modulab, o farmacêutico tem acesso aos valores da creatinina, que é um indicador importante da função renal do doente. Com os valores da creatinina, a idade, altura, peso, superfície corporal do doente, e a dose e frequência do antibiótico, consegue-se monitorizar a terapêutica e perceber se está a causar danos na função renal do doente. Quando se analisam todos estes parâmetros e se verifica que a *clearance* da creatinina está abaixo de 50 mL/min/m², é necessário ajustar as doses do antibiótico ou o intervalo posológico.

Os aminoglicosídeos, nomeadamente a gentamicina e a ampicacina, são antibióticos com uma farmacocinética concentração-dependente, e a vancomicina pertencente aos glicopéptidos apresenta um comportamento tempo-dependente.

Para os antibióticos com um comportamento concentração-dependente, analisa-se o coeficiente entre a Concentração Máxima (correspondente ao Pico) e a Concentração mínima inibitória (MIC), e nestes casos o valor pretendido da MIC (que corresponde ao Vale) é abaixo dos 0,5 mg/L e um Pico, correspondente à Concentração Máxima, entre 15-20 mg/L. Para a vancomicina, um antibiótico com comportamento tempo-dependente, é avaliado o coeficiente entre a AUC e a MIC no período de 24 horas, e é necessário determinar o Vale que idealmente se deve encontrar entre 7-15 mg/L e a Concentração do fármaco no *Steady-State* que deverá encontra-se entre 15-20 mg/L.

Durante o meu estágio, acompanhei a farmacêutica responsável pelos doseamentos, a Dra. Célia Bidarra, onde pude aplicar estes conhecimentos à realidade. Surgiu um caso de um doente do sexo masculino, que se encontrava sob terapêutica com 160 mg de gentamicina num regime de 12-12 horas. As análises clínicas revelaram que a creatinina sérica do senhor era de 0,82 mg/dL e com a ajuda do programa *PreciseK* determinou-se que o doente apresentava um Pico de 9,6 mg/L e um Vale de 1,1 mg/L. Como dito anteriormente, para os aminoglicosídeos pretende-se que o Pico se encontre entre 15-20 mg/L e um Vale inferior a 0,5 mg/L. Desse modo, avaliaram-se os parâmetros farmacocinéticos e a farmacêutica determinou que a posologia mais adequada seria administrar 300 mg de gentamicina de 24-24h para obter um Pico de 17,9 mg/L e um Vale inferior a 0,08 mg/L. Depois de definido o regime posológico a farmacêutica coloca as indicações no GHAF para o médico ter acesso a esta informação.

8. Informação e Documentação - Formações

Durante o meu período de estágio, além da aprendizagem diária, foram-me dadas oportunidades para enriquecer o meu estágio, as quais agradeço ao Dr. Jorge Aperta. Tive a possibilidade de estar presente numa sessão de formação acerca de pensos terapêuticos, onde foram explicadas as diferenças e os usos dos diversos pensos existentes nos SF, a qual considerei bastante pertinente devido a ser uma área não abordada ao longo do MICF.

Tive, adicionalmente, o privilégio de participar na formação promovida pela AstraZeneca e intitulada de “A via do IFN-1: Anifrolumab no tratamento dos doentes com Lupus Eritematoso Sistémico (LES)” onde foi apresentado um novo anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 kappa humano como terapêutica adjuvante para o tratamento de LES ativo moderado a grave, positivo para autoanticorpos apesar da terapêutica padrão.

A Associação Portuguesa de Farmacêuticos Hospitalares convidou o Dr. Jorge Aperta e todos os farmacêuticos hospitalares da equipa dos SF do HSM a estarem presentes na 14^a Reunião de Oncologia, e eu pude participar nesta reunião. Durante esta reunião, foram abordados diversos cancros e as suas terapêuticas e terapêuticas alternativas sob uma perspetiva multidisciplinar.

Anexo os certificados das formações em que estive presente.

9. Considerações finais

O meu estágio em farmácia hospitalar no HSM, foi uma experiência extremamente enriquecedora e marcante a nível profissional e pessoal. Durante 8 semanas, tive a oportunidade de aprender qual o papel do farmacêutico em cada área da farmácia hospitalar e aplicar os conhecimentos adquiridos nas aulas à realidade profissional. Observei de perto a importância de uma boa gestão do circuito do medicamento para o correto funcionamento dos SF, do hospital e para a segurança do doente.

Depois de acompanhar a realidade da farmácia hospitalar, destaco ainda mais a importância do farmacêutico no contexto hospitalar. Sem dúvida que os SF são um grande pilar para o bom funcionamento e segurança do hospital, da terapêutica instituída no doente, e para a qualidade de vida do doente.

O foco dos farmacêuticos do HSM era sempre o doente, com o objetivo de prestar os melhores cuidados farmacêuticos, principalmente na área da Distribuição em Ambulatório e na Preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis. Os SF e todos os

seus recursos humanos, desde farmacêuticos, TSDT, AO, e AT trabalham diariamente a um ritmo dinâmico e acelerado de modo que o doente receba os melhores cuidados.

Dentro deste ritmo atribulado, tenho a agradecer a todos os profissionais dos SF do HSM pela orientação, ajuda e partilha de conhecimentos. Um agradecimento especial ao Dr. Jorge Aperta, à Dra. Cristina, Dra. Conceição Quinaz e à Dra. Célia, pelo tempo despendido a enriquecer o meu conhecimento e a dotarem-me de competências.

Bibliografia

1. What Is Cancer? - NCI [Internet]. [cited 2024 Sep 12]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
2. World Health Organization. Cancer [Internet]. [cited 2025 May 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024 May;74(3):229–63.
4. Braga F. CIM- Cancro do Pulmão: novas estratégias terapêuticas. 2018.
5. European Lung Foundation. Lung cancer [Internet]. [cited 2024 Oct 10]. Available from: <https://europeanlung.org/en/information-hub/lung-conditions/lung-cancer/>
6. Alduais Y, Zhang H, Fan F, Chen J, Chen B. Non-small cell lung cancer (NSCLC): A review of risk factors, diagnosis, and treatment. *Medicine (United States).* 2023 Feb 22;102(8):E32899.
7. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2021 Jul 1;32(7):839–53.
8. Direção-Geral da Saúde. Diagnóstico e tratamento do carcinoma de não-pequenas células do pulmão. 2013.

9. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv1–21.
10. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Guidelines Versão 7.2024- Cancro do Pulmão de Não-Pequenas Células. 2024 Jun 26 [cited 2025 May 19]; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl-portuguese.pdf
11. ESMO Interactive Guidelines [Internet]. [cited 2024 Oct 10]. p. 48–79. Available from: <https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaID=1&loadPdf=1>
12. Jiménez K. Formulação de nanopartículas para terapia do cancro de pulmão (dissertação). [Covilhã]: Universidade da Beira Interior; 2023.
13. Li Y, Yan B, He S. Advances and challenges in the treatment of lung cancer. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2023 Dec 31; 169: 115891.
14. Pires PC, Fernandes M, Nina F, Gama F, Gomes MF, Rodrigues LE, et al. Innovative Aqueous Nanoemulsion Prepared by Phase Inversion Emulsification with Exceptional Homogeneity. *Pharmaceutics*. 2023 Jul 1;15(7):1878.
15. European Medicines Agency, Heads of Medicines Agencies. Nanotechnology-based medicinal products for human use (EMA/20989/2025) [Internet]. 2025 Jan. Available from: www.ema.europa.eu/www.hma.eu
16. Matias M, Santos AO, Silvestre S, Alves G. Fighting Epilepsy with Nanomedicines—Is This the Right Weapon? *Pharmaceutics*. 2023 Feb 1;15(2):306.
17. Janaszewska A, Lazniewska J, Trzepiński P, Marcinkowska M, Klajnert-Maculewicz B. Cytotoxicity of dendrimers. *Biomolecules*. 2019 Aug 1;9(8):330.
18. Palazzolo S, Bayda S, Hadla M, Caligiuri I, Corona G, Toffoli G, et al. The Clinical Translation of Organic Nanomaterials for Cancer Therapy: A Focus on Polymeric Nanoparticles, Micelles, Liposomes and Exosomes. *Current Medicinal Chemistry*. 2017 Sep 13;25(34):4224–68.

19. Lohcharoenkal W, Wang L, Chen YC, Rojanasakul Y. Protein nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy. *Biomed Research International*. 2014;2014:180549.
20. Rodríguez F, Caruana P, De la Fuente N, Español P, Gámez M, Balart J, et al. Nano-Based Approved Pharmaceuticals for Cancer Treatment: Present and Future Challenges. *Biomolecules*. 2022 Jun 1;12(6):784.
21. Pinho JO, Matias M, Gaspar MM. Emergent nanotechnological strategies for systemic chemotherapy against melanoma. *Nanomaterials*. 2019 Oct 1;9(10):1455.
22. Agrawal M, Saraf S, Saraf S, Dubey SK, Puri A, Patel RJ, et al. Recent strategies and advances in the fabrication of nano lipid carriers and their application towards brain targeting. *Journal of Controlled Release*. 2020 May 10;321:372–415.
23. Prakash S. Nano-based drug delivery system for therapeutics: a comprehensive review. *Biomed and Physics Engineering Express*. 2023 Sep 1;9(5):052002.
24. Min SH, Lei W, Jun CJ, Yan ZS, Guang YX, Tong Z, et al. Design strategy and research progress of multifunctional nanoparticles in lung cancer therapy. *Expert Opinion Investigational Drugs*. 2023 Aug 3;32(8):723–39.
25. Mühlebach S. Regulatory challenges of nanomedicines and their follow-on versions: A generic or similar approach? *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2018 Jun 1;131:122–31.
26. Von Hoff DD, Mita MM, Ramanathan RK, Weiss GJ, Mita AC, Lorusso PM, et al. Phase I study of PSMA-targeted docetaxel-containing nanoparticle BIND-014 in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2016 Jul 1;22(13):3157–63.
27. Oncology – Genprex [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: <https://www.genprex.com/programs/oncology/>
28. Acclaim-1 – Genprex [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: <https://www.genprex.com/clinical-trials/acclaim-1/>
29. Acclaim-3 – Genprex [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: <https://www.genprex.com/clinical-trials/acclaim-3/>

30. Our Pipeline - Myeloid Therapeutics [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: <https://myeloidtx.com/our-pipeline/>
31. Huang ZR, Tipparaju SK, Kirpotin DB, Pien C, Kornaga T, Noble CO, et al. Formulation optimization of an ephrin A2 targeted immunoliposome encapsulating reversibly modified taxane prodrugs. *Journal of Controlled Release*. 2019 Sep 28;310:47–57.
32. Definition of liposomal Chk1 inhibitor SMP-3124 SMP-3124LP - NCI Drug Dictionary - NCI [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-drug/def/liposomal-chk1-inhibitor-smp-3124-smp-3124lp>
33. Yang J, Shi Y, Li C, Gui L, Zhao X, Liu P, et al. Phase I clinical trial of pegylated liposomal mitoxantrone plm60-s: Pharmacokinetics, toxicity and preliminary efficacy. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2014;74(3):637–46.
34. OncoNano Announces Publication of ONM-100 Phase 1 Data in Nature Communications — OncoNano [Internet]. [cited 2025 Jun 3]. Available from: <https://www.onconano.com/press-releases/onconano-announces-publication-of-onm-100-phase-1-data-in-nature-communications-2>
35. Shi M, Gu A, Tu H, Huang C, Wang H, Yu Z, et al. Comparing nanoparticle polymeric micellar paclitaxel and solvent-based paclitaxel as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an open-label, randomized, multicenter, phase III trial. *Annals of Oncology*. 2021 Jan 1;32(1):85–96.
36. Xie P, Yang ST, Huang Y, Zeng C, Xin Q, Zeng G, et al. Carbon Nanoparticles-Fe(II) Complex for Efficient Tumor Inhibition with Low Toxicity by Amplifying Oxidative Stress. *ACS Applied Materials and Interfaces*. 2020 Jul 1;12(26):29094–102.
37. Da Silva J, Bienassis C, Schmitt P, Berjaud C, Guedj M, Paris S. Radiotherapy-activated NBTXR3 nanoparticles promote ferroptosis through induction of lysosomal membrane permeabilization. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 2024 Dec 1;43(1):11.
38. Our Focus | AbelZeta Pharma [Internet]. [cited 2025 Jun 22]. Available from: <https://www.abelzeta.com/our-focus/>

39. Reid G, Kao SC, Pavlakis N, Brahmabhatt H, MacDiarmid J, Clarke S, et al. Clinical development of TargomiRs, a miRNA mimic-based treatment for patients with recurrent thoracic cancer. *Epigenomics*. 2016 Aug 1;8(8):1079–85.
40. Girigoswami A, Girigoswami K. Potential Applications of Nanoparticles in Improving the Outcome of Lung Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2023 Jul 1;14(7):1370.
41. Missão | Farmácias Holon [Internet]. [cited 2024 Oct 30]. Available from: <https://www.farmaciasholon.pt/quem-somos/missao>
42. Ministério da Saúde. Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto- Regime jurídico das farmácias de oficina [Internet]. 2007 [cited 2025 Jan 7]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2007-75425909-75414729>
43. Santos H. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária.
44. Ministério da Saúde- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto- Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano | DR [Internet]. [cited 2024 Nov 4]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/decreto-lei/2006-34530575>
45. Lista de DCI - MNSRM-EF - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2025 Jan 10]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim/lista_dci
46. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho- Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e obrigações de informação a prestar aos utentes | DR [Internet]. [cited 2024 Nov 7]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2015-74448401>
47. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro- Estabelece o regime de dispensa de medicamentos em proximidade | DR [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/decreto-lei/138-2023-835864046>

48. Ministério da Saúde. Portaria n.º 76/2018, de 14 de março- Estabelece um regime excecional de comparticipação do Estado no preço das tecnologias de saúde para crianças com sequelas respiratórias, neurológicas e/ou alimentares secundárias à prematuridade extrema | DR [Internet]. [cited 2024 Nov 14]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/76-2018-114857712>
49. UAH - Unidades de Apoio ao Hipertenso [Internet]. [cited 2024 Nov 13]. Available from: <https://www.uah.pt/mapa48h.php>
50. Processo - Valormed Institucional [Internet]. [cited 2024 Nov 6]. Available from: <https://valormed.pt/como-fazemos/processo/>
51. Ministério da Saúde. Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho- Estabelece a lista de medicamentos manipulados comparticipados a que se refere o n.º 5 do artigo 22.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual| DR [Internet]. [cited 2024 Nov 12]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/160-2023-214252944>
52. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho- Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar| DR [Internet]. [cited 2024 Nov 12]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/594-2004-261875>
53. Ministérios da Economia e da Saúde. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho- Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efectuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem| DR [Internet]. [cited 2024 Nov 12]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/portaria/769-2004-517633>
54. Medicamentos manipulados - INFARMED, I.P. [Internet]. [cited 2024 Nov 13]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>
55. Ordem dos Farmacêuticos – Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.
56. Norma DGS nº020/2014 de 30/12/2014-Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes.

57. Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar. 2021.
58. Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro- Identificação e registo de medicamentos derivados do plasma [Internet]. [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho-conjunto/1051-2000-3623673>
59. Ordem dos Farmacêuticos. Recomendações da Ordem dos Farmacêuticos para o Uso Responsável do Medicamento [Internet]. 2016 [cited 2024 Jul 7]. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/recomendacoes_da_ordem_dos_farmaceuticos_para_o_uso_responsavel_do_medicamento_18609206135caccbob75af4_200443712765d74d575eda4.pdf
60. Comissão Europeia. Directiva 2001/20/CE, de 4 de Abril de 2001- Boas práticas clínicas na condução dos ensaios clínicos de medicamentos para o uso humano [Internet]. 2001 [cited 2024 Jul 9]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0020>
61. Assembleia da República. Lei nº 21/2014, de 16 de abril- Aprova a lei da investigação clínica [Internet]. 2014 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/lei/21-2014-25344024>

Anexos


Anexo 1- Certificado de participação na sessão de esclarecimento "Preparação da Medicação com Segurança- Que cuidados deve ter na hora H?"

Preparação da Medicação com Segurança
QUE CUIDADOS DEVE TER NA HORA H?

CERTIFICADO DE PARTICIPAÇÃO

Certifica-se que Marquesada Gabriel Rodrigues participou nesta sessão de esclarecimento, que teve lugar a 21 de Março, na Covilhã.

FARMÁCIAS HOLON



Anexo 2- Anexo VII

ANEXO VII

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

N.º _____ / _____
Nota de encomenda N.º _____ / _____

(Nos termos do art.º 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro)

Requisita-se a _____

SUBSTÂNCIAS ACTIVAS E SUAS PREPARAÇÕES				QUANTIDADE	
N.º de Código	Designação	Forma Farmac.	Dosagem	Pedida	Fornecida
Carimbo da entidade requisitante			D.T. ou Farmac. Responsável _____		
			N.º de insc na O. F. ____/____/____/____		
			Data ____/____/____		
			Ass. legível _____		
Carimbo da entidade fornecedora			Director Técnico _____		
			N.º de insc na O. F. ____/____/____/____		
			Data ____/____/____		
			Ass. legível _____		

Anexo 3- Anexo X para requisição de BEP a nível interno.

ANEXO X⁵

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

N.º

Serviços Farmacêuticos
do

Código





SERVIÇO
SALA

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

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

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

Anexo 5- Formulário para a dispensa de medicação do EC.

  	
SERVIÇOS FARMACÉUTICOS	
Formulário para prescrição/dispensa e receção de medicação para Ensaio Clínico	
Ensaio Clínico	
Número do Paciente	
Visita	
Data prevista para a próxima visita com cedência de medicação	__/__/__
Devolução da medicação dispensada na visita anterior?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Observações:	NA <input type="checkbox"/>
Compliance: %	Ass. Coordenador: _____ Ass. Farmacêutico: _____
Dispensa de medicação	
Kits dispensados em anexo na folha IWR5 do sistema do estado.	
Dispensado (Assinatura Farmacêutico): _____	
Data da dispensa: __/__/__ Nº mecanográfico: _____	
Conferido (Assinatura Coordenador): _____	
Data da dispensa: __/__/__ Nº mecanográfico: _____	
Recebido	
Assinatura do Investigador	Data
	__/__/__
	
SAOD_SFarm_Impr_016_01	
Página 1 de 1	

Anexo 7- Certificado de participação na 14ª Reunião de Oncologia da APFH.

14ª Reunião
de Oncologia

APFH
ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE
FARMACÊUTICOS HOSPITALARES



CERTIFICADO

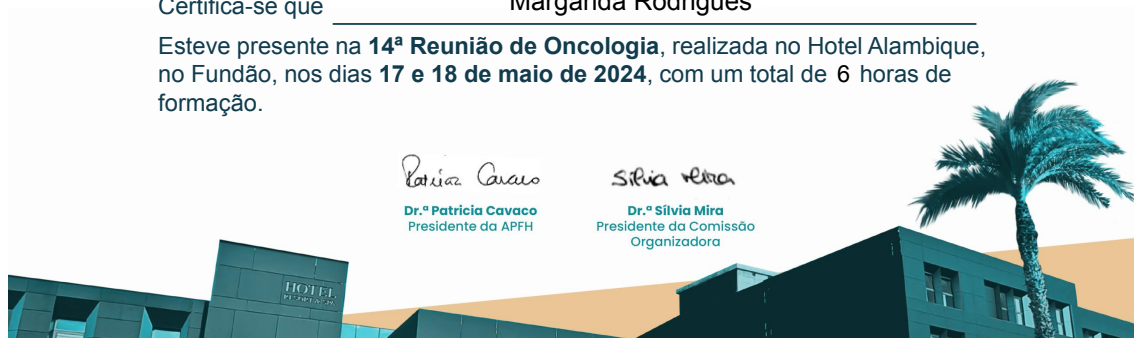
de participante

Certifica-se que Margarida Rodrigues

Esteve presente na **14ª Reunião de Oncologia**, realizada no Hotel Alambique, no Fundão, nos dias **17 e 18 de maio de 2024**, com um total de 6 horas de formação.

Dr.ª Patricia Cavaco
Presidente da APFH

Dr.ª Silvia Mira
Presidente da Comissão
Organizadora



Anexo 6- Certificado de participação na formação da AstraZeneca.



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Declaração de Frequência

Para os devidos efeitos declara-se que **Margarida Gabriel Rodrigues**, frequentou a formação em serviço “**Anifrolumab - Via IFN-1**”, no dia 22 de maio de 2024, com a duração total de 01:00 hora, promovida pelos Serviços Farmacêuticos.

Guarda, 23 de julho de 2024

O(A) Coordenador(a) da Unidade de Formação

A Coordenadora da
Unidade de Formação da ULSS

Eryl.ª Anabela Gil

Declaração nº 465/2024



ULSS.017.IMP.048.01

Página 1 de 1