



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Estudos de estabilidade e aceitabilidade de gomas orais de prednisolona

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Hospitalar e Investigação**

Rafaela Maria Ribeiro Borges

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

Orientadora: Prof. Doutora Rita Palmeira de Oliveira
Co-orientadora: Mestre Susana Pinto
Co-orientadora: Doutora Rita Monteiro Machado

Covilhã, fevereiro de 2019

Dedicatória

A ti Pai, tenho a certeza de que estarias orgulhoso de mim.

Agradecimentos

À minha mãe, por todos os sacrifícios, por tudo o que me proporcionou, mas sobretudo pelo exemplo de vida. Por ser a pessoa mais forte que conheço e me mostrar que, com trabalho, tudo se consegue. Obrigada pelo amor incondicional. Aos meus avós, pelo apoio constante e pelos valores que me transmitiram.

Aos meus irmãos, por todos os momentos de descontração. Por trazerem a alegria aos dias mais escuros e, de um jeito bem próprio, sempre me incentivarem a continuar. Não podia pedir melhores.

Às minhas orientadoras Professora Doutora Rita Palmeira, Mestre Susana Pinto e Doutora Rita Machado, pela motivação e força constantes. Pela dedicação com que abraçaram este projeto e por serem um exemplo de profissionalismo que vou manter sempre presente. Obrigada por toda a ajuda.

À Joana Raimundo e à Joana Rolo pela preciosa ajuda com os procedimentos experimentais de microbiologia. O espírito de equipa e entajuda vivido dentro deste grupo de investigação é algo que espero ter a sorte de encontrar muitas vezes ao longo da minha vida profissional.

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira e do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil pela experiência enriquecedora que me proporcionaram e por todos os ensinamentos transmitidos. Ao vosso lado cresci, tanto pessoal como profissionalmente.

Ao Tiago, por sempre ter acreditado em mim, a maior parte das vezes mais do que eu própria. À Mariana, por entender todas as minhas ausências e sempre me receber de braços abertos a cada novo regresso.

À Iryna e à Inês, não por terem partilhado comigo a casa, mas por sempre me terem feito sentir em casa. Ao longo deste percurso, ganhei mais duas irmãs.

À Sara, pelo apoio incondicional, por me perceber sem ser preciso dizer uma palavra. Obrigada por ouvires todos os meus desabafos e seres um pilar durante os momentos mais difíceis. À Tabarra, por ser a companheira número um nesta aventura que foi a Covilhã. Sem ti, não tinha tido metade da piada.

Resumo

A presente dissertação está inserida na unidade curricular de Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e encontra-se organizada em três capítulos distintos. O primeiro refere-se à componente de investigação laboratorial, o segundo à componente de estágio em Farmácia Hospitalar no Centro Hospitalar Cova da Beira, e por último, à componente de estágio em Farmácia Hospitalar no Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil.

A prednisolona é um fármaco corticosteróide utilizado na terapêutica de doenças do foro imunológico e inflamatório e ainda como adjuvante anti-emético em doentes submetidos a quimioterapia ou radioterapia, quer na população adulta quer na pediátrica. Em Portugal, a prednisolona, que apenas se encontra disponível no mercado para administração por via oral na forma de comprimidos, apresenta um sabor amargo, mesmo após suspensão em veículo doce. Este facto motivou o desenvolvimento prévio de uma formulação de gomas orais para aumentar a adesão à terapêutica por parte desta população.

Este projeto veio dar continuidade a um trabalho já iniciado no âmbito do desenvolvimento galénico de gomas orais de prednisolona e visa otimizar a formulação previamente desenvolvida e estudar a sua estabilidade e aceitabilidade.

Inicialmente, optou-se por resolver as limitações da formulação desenvolvida, particularmente as de carácter organolético identificadas no estudo de pré-avaliação da palatabilidade (reduzida intensidade de sabor da formulação, falta de doçura da goma oral e sabor bastante enjoativo das formulações aromatizadas com essência de banana, dado o elevado tamanho/massa das gomas orais). Ainda no âmbito da otimização da formulação previamente desenvolvida, efetuaram-se estudos com vista à obtenção de uma formulação final passível de ser preparada em diferentes dosagens de fármaco sem alteração da sua forma.

Considerando a natureza extemporânea deste tipo de medicamentos, definiram-se os parâmetros da formulação que devem ser mantidos ao longo do tempo para assegurar a sua estabilidade, de modo a garantir a sua segurança e eficácia. A estabilidade da formulação, armazenada à temperatura de 2-8°C, foi estudada, ao longo de 6 meses. Efetuou-se a caracterização das gomas no que respeita aos parâmetros organoléticos, físicos (massa e espessura), textura (dureza, adesividade), perfil de desagregação da formulação, doseamento da prednisolona e qualidade microbiológica.

Efetuiu-se também um estudo de aceitabilidade das gomas orais, que se revelou fundamental para promover a adesão terapêutica e, simultaneamente, avaliar o sucesso desta abordagem na redução da perceção do sabor amargo da prednisolona. O estudo consistiu na realização de testes de palatabilidade das formulações.

A otimização da formulação de goma oral de prednisolona anteriormente desenvolvida permite a sua preparação ao nível oficinal, de forma simples e rápida. O método aplicado conduz a uma preparação com elevada qualidade e reprodutibilidade. Os resultados dos estudos de estabilidade revelaram que a formulação de goma oral de prednisolona é estável ao longo de 6 meses, quando conservada no frigorífico, o que corresponde a um prazo de utilização adequado a um medicamento manipulado. Assim, podemos concluir que as gomas orais de prednisolona mantêm a estabilidade ao longo do seu prazo de utilização. Através dos estudos de aceitabilidade, verificamos que, relativamente à solução de cafeína usada como controlo, a goma oral conseguiu mascarar melhor o sabor amargo.

O primeiro estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre os dias 22 de janeiro e 16 de março de 2018, sob orientação da Dra. Olímpia Fonseca, e o segundo estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, entre os dias 19 de março e 1 de junho de 2018, sob orientação da Dra. Florbela Braga. A realização destes estágios permitiu-me consolidar os conhecimentos anteriormente adquiridos e ter uma melhor perceção da realidade farmacêutica da área contextualizada na atual conjuntura ética, legal e financeira inerente.

Palavras-chave

Prednisolona, Goma oral, Pediatria, Estabilidade, Palatabilidade, Aceitabilidade, Farmácia Hospitalar

Abstract

This dissertation is part of a curricular unit named Internship of Integrated Master of Pharmaceutical Sciences and is organized into three distinct parts. The first refers to the research component, the second to the Hospital Pharmacy traineeship in the Centro Hospitalar Cova da Beira, and finally to the Hospital Pharmacy traineeship in the Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil.

Prednisolone is a corticosteroid drug used in the treatment of immunological and inflammatory diseases and as an anti-emetic adjuvant in patients undergoing chemotherapy or radiotherapy, both in the adult and in the pediatric population. In Portugal, prednisolone, which is only available on the market for oral administration in the form of tablets, has a bitter taste even after suspension in a sweet vehicle. This fact motivated the previous development of a formulation of oral gums to increase adherence to therapy by this population.

This project aimed to continue a work already started in the scope of the development of oral prednisolone gums and aims to optimize the formulation previously developed and study its stability and acceptability.

It was decided to solve firstly the limitations of the developed formulation, particularly those of organoleptic character identified in the pre-assessment palatability study (reduced flavor intensity of the formulation, lack of sweetness of the oral gum, and quite nauseating flavor of the flavored formulations with banana essence, given the high size / mass of the oral gums). Also in the ambit of the optimization of the formulation previously developed, studies were carried out with a view to obtaining a final formulation that could be prepared in different dosages of drug without altering its form.

Given the extemporaneous nature of this type of compounded product, the formulation parameters that have to be maintained over time are defined to ensure their stability, so as to ensure their safety and efficacy. The stability of the formulation, stored at 2-8°C, was studied over 6 months. Gum characterization was performed with respect to organoleptic parameters, physical (mass and thickness), texture (hardness, adhesiveness), formulation disintegration profile, prednisolone assay and microbiological quality.

A study of the acceptability of oral gums was also carried out, which proved to be essential to promote therapeutic adherence and, simultaneously, to evaluate the success of this approach in reducing the perception of the bitter taste of prednisolone. The study consisted of palatability tests of the formulations.

The optimization of the previously developed oral gum formulation of prednisolone allows its preparation at the officinal level, simply and quickly. The applied method leads to a preparation with high quality and reproducibility. The results of the stability studies revealed that the oral gum formulation of prednisolone is stable over 6 months, when stored in the refrigerator, which corresponds to a suitable period of use for a compounded drugs. Thus, we can conclude that prednisolone oral gums maintain stability over their term of use. Through the acceptability studies, we verified that, with regard to a control caffeine solution, the oral gum was able to mask the bitter taste better.

The first Hospital Pharmacy traineeship was conducted in the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Cova da Beira, between January 22nd and March 16th of 2018, under the guidance of Dr. Olímpia Fonseca, and the second Hospital Pharmacy traineeship was conducted in the Pharmaceutical Services of Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, between March 19th and June 1st of 2018, under the guidance of Dr. Florbela Braga. The accomplishment of these traineeships allowed me to consolidate the previously acquired knowledge and to have a better perception of the pharmaceutical reality of the contextualized area in the current ethical, legal and financial environment.

Keywords

Prednisolone, Oral gum, Pediatrics, Stability, Palatability, Acceptability, Hospital Pharmacy

Índice

Capítulo 1: Investigação - Estudos de estabilidade e aceitabilidade de gomas orais de prednisolona	1
1. Introdução	1
2. Revisão da literatura	3
2.1. As gomas orais como forma farmacêutica	3
2.2. Gomas orais de prednisolona	3
2.3. Estudos de estabilidade	4
2.4. Estudos de aceitabilidade de formulações pediátricas	11
3. Objetivos	14
4. Material e métodos	14
4.1. Matérias-primas e reagentes	14
4.2. Microorganismos	15
4.3. Otimização da formulação com base nos resultados anteriores	15
4.4. Preparação das gomas orais medicamentosas	17
4.5. Caracterização tecnológica das formulações	18
4.6. Estudos de Estabilidade	24
4.7. Estudos de Aceitabilidade	25
5. Resultados e Discussão	26
5.1. Otimização da formulação com base nos resultados anteriores	26
5.2. Caracterização da formulação otimizada	29
5.3. Estudos de Estabilidade	41
5.4. Estudos de Aceitabilidade	51
6. Conclusão	53
7. Referências Bibliográficas:	54
Capítulo 2: Estágio em Farmácia Hospitalar no CHCB	59
1. Introdução	59
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	59
2.1. Seleção de medicamentos	60
2.2. Sistemas e critérios de aquisição	60
2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos	62
2.4. Armazenamento	63
2.5. Controlo de <i>stocks</i>	64
2.6. Controlo de prazos de validade	65
2.7. Controlo de temperatura e humidade	65
3. Distribuição de Medicamentos	66
3.1. Sistema tradicional com base em <i>stocks</i> pré-definidos	66
3.2. Sistema de reposição de <i>stocks</i> nivelados pré-definidos	67
3.3. Sistema distribuição semiautomática: <i>Pyxis™</i>	68
3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	69
3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição (hemoderivados e medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas)	73
4. Farmacotecnia	81
4.1. Reconstituição de fármacos citotóxicos	82
4.2. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras misturas injetáveis estéreis ..	85
4.3. Controlo Microbiológico	87
4.4. Preparação de manipulados não estéreis	88
4.5. Preparação de água purificada	90
4.6. Reembalagem	90
5. Farmácia Clínica	92
5.1. Acompanhamento da visita clínica	92
5.2. Farmacocinética clínica	93
6. Farmacovigilância	93
7. Ensaio clínico	94
8. Reconciliação Terapêutica	96
9. Informação do medicamento	97

10. Sistema Informático	98
11. Normas e sinalética de segurança: gestão de risco do medicamento	99
12. Conclusão	100
13. Bibliografia	101
Capítulo 3: Estágio em Farmácia Hospitalar no IPOPFG	102
1. Introdução	102
2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos	102
2.1. Seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos	103
2.2. Aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos	103
2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos	104
2.4. Armazenamento	106
2.5. Controlo e registo das temperaturas.....	107
3. Sistemas de Distribuição de Medicamentos	108
3.1. Distribuição Tradicional	108
3.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária.....	110
3.3. Distribuição a doentes em regime de ambulatório	112
3.4. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial	114
4. Farmacotecnia	117
4.1. Unidade Centralizada de Quimioterapia	118
4.2. Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis.....	121
4.3. Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis	125
4.4. Rotulagem e Reembalagem.....	126
5. Radiofarmácia	128
6. Ensaio Clínicos	128
7. Reconciliação terapêutica: projeto-piloto no Serviço de Onco-hematologia	130
8. Sistema Informático	131
9. Ferramentas de Gestão do Risco do Medicamento	132
10. Conclusão	132
11. Bibliografia	133
Anexos	135

Lista de Figuras

Figura 1	<i>Stable Micro Systems TAXT Plus.</i>	19
Figura 2	Aparelho <i>Distek sensIR 3200</i> utilizado nos estudos de desagregação.	21
Figura 3	Dureza, em gramas, das formulações (média de n=3 medições por formulação, em triplicado, e desvio padrão).	30
Figura 4	Perfil da textura das formulações: Dureza, em g; Adesividade, em g/seg; Resiliência, em %; Coesividade; Elasticidade, em %; Mastigabilidade (média de n=3 medições por formulação e desvio padrão).	33
Figura 5	Reta de calibração da prednisolona.	37
Figura 6	Análise do crescimento microbiano ao longo de 28 dias por <i>Challenge test</i> .	40
Figura 7	Dureza, em gramas, das formulações (média de n=3 medições por formulação, em triplicado, e desvio padrão) ao longo do tempo.	43
Figura 8	Perfil da textura das formulações: Dureza, em g; Adesividade, em g/seg; Resiliência, em %; Coesividade; Elasticidade, em %; Mastigabilidade (média de n=3 medições por formulação e desvio padrão) ao longo do tempo.	44
Figura 9	Sinalética adotada pelo CHCB. A - Citotóxico vesicante; B - Citotóxico Irritante; C - Citotóxico Neutro/Não Agressivo	85
Figura 10	Representação esquemática do interior de uma câmara de fluxo laminar, com os números correspondentes às áreas a serem sujeitas a controlo microbiológico.	88

Lista de Tabelas

Tabela 1	Composição qualitativa e quantitativa das formulações de gomas orais de prednisolona finais selecionadas.	3
Tabela 2	Composição qualitativa e quantitativa das formulações de gomas orais de prednisolona otimizadas.	17
Tabela 3	Critérios de aceitação no ensaio de eficácia de conservantes.	22
Tabela 4	Características organolépticas, massa espessura e diâmetro das formulações	29
Tabela 5	Concentrações (mg) obtidas após o ensaio de doseamento.	37
Tabela 6	Cálculo das UFC/ml na suspensão de trabalho e na amostra.	39
Tabela 7	Validação da eficácia do neutralizante. Concentrações (mg) obtidas após o ensaio de doseamento ao longo do tempo.	39
Tabela 8	Critérios de redução logarítmica para preparações orais.	40
Tabela 9	Redução logarítmica da contaminação microbiana da goma oral.	40
Tabela 10	Características organolépticas, espessura e diâmetro ao longo do tempo.	42
Tabela 11	Massa média das formulações ao longo do tempo.	42
Tabela 12	Avaliação da desagregação das formulações ao longo do tempo.	47
Tabela 13	Teor de substância ativa (média de n=3 medições) obtidas após o ensaio de doseamento ao longo do tempo.	49
Tabela 14	Resultados da qualidade microbiológica aos 3 meses.	50
Tabela 15	Resultados da qualidade microbiológica aos 6 meses.	50
Tabela 16	Resultados do estudo de aceitabilidade (pontuação média obtida para cada pergunta, n=10 voluntários).	52
Tabela 17	Calendarização semanal das reposições de stock de medicamentos e produtos de saúde - Hospital Pêro da Covilhã.	67
Tabela 18	Calendarização semanal das reposições de stocks nivelados pré-definidos de medicamentos e produtos de saúde - Hospital Pêro da Covilhã.	68

Lista de Acrónimos

AB	<i>Aspergillus brasiliensis</i>
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AO	Assistente Operacional
AT	Assistente Técnica
AUC	Área Sob a Curva
AUE	Autorização de Utilização Especial
BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CA	<i>Candida albicans</i>
CA	Conselho de Administração
CAPS	Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CFL-h	Câmaras de Fluxo Laminar horizontal
CFL-v	Câmaras de Fluxo Laminar vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CM	Cartão de Medicação
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DIBs	<i>Drug Infusion Ballons</i>
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DT	Diretora Técnica
EC	<i>Escherichia Coli</i>
EC	Ensaio Clínico
EMA	European Medicines Agency
EUA	Estados Unidos da América
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FP	Farmacopeia Portuguesa
HEPA	<i>High-Efficiency Particulate Air</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
Infarmed	Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P
IPOPFG	Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil
IRC	Insuficientes Renais Crónicos

JCI	<i>Joint Commission International</i>
LASA	<i>Look-Alike, Sound-Alike</i>
LPC	Laboratório de Patologia Clínica
MDM	Mapa de Distribuição de Medicamentos
MEPB	Medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MSRMR	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Restrita
NOC	Normas de Orientação Clínica
NP	Nutrição Parentérica
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PCEA	<i>Patient Control Epidural Analgesia</i>
PET	Tomografia de Emissão de Positrões
RAM	Reação Adversa Medicamentosa
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SA	<i>Staphylococcus aureus</i>
SC	Serviços Clínicos
SCP	Serviço de Cuidados Paliativos
SDA	<i>Sabouraud Dextrose Agar</i>
SEC	Sector de Ensaio Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SIET	Serviços de Instalações, Equipamentos e Transporte
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados pelo Ministério da Saúde
STMO	Serviço de Transplantes de Medula Óssea
TDT	Técnico de diagnóstico e terapêutica
TFG	Taxa de Filtração Glomerular
TPA	<i>Texture Profile Analysis</i>
TSA	<i>Trypticase Soy Agar</i>
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UBI	Universidade da Beira Interior
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCP	Unidade de Cuidados Paliativos da Rede
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
UCQ	Unidade Centralizada de Quimioterapia

UEC	Unidade de Ensaios Clínicos
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UIC	Unidade de Investigação Clínica
UPE	Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis
UPNE	Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação

Capítulo 1: Investigação - Estudos de estabilidade e aceitabilidade de gomas orais de prednisolona

1. Introdução

Embora a maioria dos fármacos existentes atualmente no mercado sejam passíveis de ser administrados a doentes pediátricos, apenas um quarto destes têm indicações específicas, aprovadas pela FDA (Food and Drug Administration), para uso em populações pediátricas [1]. Além disso, muitos dos fármacos necessários aos doentes pediátricos não estão disponíveis nas formas farmacêuticas e dosagens apropriadas. Assim, muitas formas farmacêuticas destinadas a adultos têm de sofrer modificações para poderem ser usadas em crianças, para que assim seja assegurada a sua eficácia e segurança [1]. No entanto, as crianças não são pequenos adultos. A falta de dados acerca das importantes diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas originou várias situações desastrosas em pediatria, tendo a EMA (European Medicines Agency) reconhecido a importância dos medicamentos serem disponibilizados em formulações adequadas à idade do doente para melhorar a sua qualidade, eficácia e segurança [2].

Atualmente, em Portugal, a prednisolona existe comercialmente disponível, para administração por via oral, na forma de comprimidos. Uma vez que a deglutição destes comprimidos pela população pediátrica com menor idade pode ser difícil recorre-se, na prática, à trituração dos comprimidos e suspensão extemporânea em água ou, em alternativa, à administração sob a forma de uma suspensão oral manipulada [3]. A prednisolona tem sabor amargo, mesmo após suspensão em veículo doce e aromatizado, o que diminui a adesão à terapêutica, particularmente das crianças.

Tendo em conta as considerações acima mencionadas, no âmbito de um trabalho laboratorial anteriormente levado a cabo neste grupo de investigação, foi desenvolvida uma formulação de goma oral de prednisolona (medicamento manipulado) com o intuito de mascarar as características organolépticas indesejáveis desta substância, e assim, aumentar a adesão à terapêutica por parte da população pediátrica [4].

Dando continuidade a esse trabalho, a presente investigação laboratorial visa otimizar a formulação previamente desenvolvida e estudar a sua estabilidade e aceitabilidade.

Atualmente, assiste-se a um aumento das solicitações de preparação dos medicamentos manipulados, principalmente com o objetivo de encontrar soluções terapêuticas não

disponibilizadas pela indústria farmacêutica. A preparação de medicamentos manipulados deve obedecer às exigências estabelecidas na legislação em vigor, com vista a garantir a sua qualidade, segurança e eficácia. No caso dos medicamentos manipulados, a estabilidade visa assegurar que o medicamento é utilizado num determinado prazo após preparação que garante a sua qualidade e segurança, não tendo, contudo, de ser longo, visto que o medicamento se destina à utilização imediata e não ao armazenamento e distribuição posterior. Já para os medicamentos industrializados, preconiza-se que a estabilidade do produto seja suficientemente longa para permitir a sua produção, introdução no circuito de comercialização e venda, sendo tipicamente estabelecido um prazo de validade de vários anos. A estabilidade é um importante fator para assegurar a segurança, qualidade e eficácia exigidas para a aprovação ou utilização de produtos farmacêuticos [5].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter as suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade [6]. A sua determinação fundamenta-se não apenas no cumprimento de exigências legais, mas também na preocupação com a saúde pública, uma vez que a perda da estabilidade de um medicamento pode estar diretamente relacionada com a perda do efeito terapêutico ou com a formação de produtos de degradação tóxicos [7].

Para além de assegurar a estabilidade da formulação é fundamental ter em conta que a aceitabilidade de formulações pediátricas é um parâmetro crítico que deve ser estudado para promover a adesão à terapêutica, sendo a avaliação da sua palatabilidade indispensável neste contexto [8]. A palatabilidade é definida como a apreciação global de um medicamento oral em relação ao seu cheiro, sabor e textura (sensação na boca). É determinada pelas características da substância ativa, pela forma farmacêutica final e pelas características dos excipientes [2].

A European Medicines Agency (EMA) recomenda que este estudo seja realizado com crianças como população alvo, sendo a mesma preferível à extrapolação de adultos [9]. Na projeção destes estudos devem ser considerados os seguintes parâmetros: desenho de testes curtos e divertidos, para evitar que as crianças se distraiam; procedimentos simples e com linguagem clara, para garantir a sua compreensão mesmo por crianças em idade pré-escolar; e, número de variáveis em estudo limitado a um máximo de quatro, a fim de garantir uma avaliação mais fiável [2]. No que diz respeito aos critérios de inclusão relativos à idade, considera-se que as crianças com idade igual ou superior a 4 anos são consideradas capazes de participar nestes testes. A avaliação pode ser realizada através de um questionário verbal e/ou escala hedónica facial. As crianças mais velhas possuem um sentido crítico mais elevado do que as mais jovens, sendo capazes de discriminar diversas formulações, usando quer o questionário verbal, quer a escala hedónica facial [10].

2. Revisão da literatura

2.1. As gomas orais como forma farmacêutica

A popularidade da administração das gomas orais na população pediátrica surge quando estas ganham uma forma semelhante a um urso, as *gummy bears*. As *chewable lozenges* são a forma farmacêutica mais semelhante à goma oral. Esta forma farmacêutica, especialmente usada em crianças, é mastigada e engolida o que significa que o fármaco é distribuído para o sistema gastrointestinal para absorção sistêmica [11]. Apresenta a vantagem de não ser constituída por um resíduo insolúvel, ou seja, pode ser deglutida na totalidade após mastigação sendo, por isso, segura para crianças de todas as idades.

2.2. Gomas orais de prednisolona

A prednisolona é um fármaco corticosteroide utilizado como terapêutica de doenças do foro imunológico e inflamatório e como adjuvante anti-emético em doentes submetidos a quimioterapia ou radioterapia, na população adulta e pediátrica.

O Formulário Galénico Português (FGP) apresenta duas monografias referentes a suspensões orais de prednisolona a 0,5 mg/ml, consoante se trate de uma preparação com veículo contendo sacarose ou isento de sacarose [12]. A preparação deste medicamento manipulado, destinado ao uso pediátrico, resulta da necessidade de administrar a prednisolona à população pediátrica, uma vez que, como se referiu anteriormente, no mercado apenas se encontram disponíveis formulações sólidas orais. Contudo, a própria monografia esclarece que a formulação possui um sabor amargo e picante, contribuindo marcadamente para a falta de adesão do doente à terapêutica.

Em 2017, um projeto desenvolvido neste grupo de investigação culminou com o desenvolvimento de formulações base de gomas orais de prednisolona suscetíveis de serem preparadas como medicamentos manipulados em farmácias comunitárias e hospitalares [4]. As gomas orais foram preparadas por fusão, mistura dos excipientes a quente e moldagem. A composição das formulações selecionadas encontra-se descrita na tabela 1.

Tabela 1 - Composição qualitativa e quantitativa das formulações de gomas orais de prednisolona finais selecionadas no trabalho previamente desenvolvido.

COMPOSIÇÃO/CÓDIGO FORMULAÇÃO	7B	9A
Gelatina (%)	16,70	16,70
Água (%)	62,30	72,20
Sorbitol (%)	20,00	10,00
Goma Xantana (%)	---	0,10
Aroma de banana (%)	1,00	1,00

Na fase final do trabalho anteriormente desenvolvido, foi realizada uma pré-avaliação da palatabilidade que permitiu estudar a palatabilidade - sabor e textura (sensação na boca) - das 2 formulações base finais selecionadas. Para isso, foram recrutados 5 investigadores, pertencentes à equipa de investigação, que após a prova atribuíram um valor da escala hedónica de 5 pontos a cada uma das preparações, através da ficha de análise sensorial. Com este estudo de pré-avaliação da palatabilidade chegou-se à conclusão de que alguns parâmetros necessitavam de otimização. Durante o mesmo, foi referida a falta de sabor da formulação de base, o que foi identificado como crítico visto que se pretende adicionar o fármaco amargo (prednisolona) e mascarar o seu sabor. Para além da intensidade do sabor foi, ainda, identificada a falta de doçura da goma oral. Outro parâmetro organolético em que todos os investigadores concordaram foi no sabor bastante enjoativo das formulações aromatizadas com essência de banana, dado o elevado tamanho/massa das gomas orais.

2.3. Estudos de estabilidade

A estabilidade consiste num atributo crítico de qualidade e, por conseguinte, os estudos de estabilidade assumem-se como fundamentais na investigação e desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos, particularmente em produtos comercializados em diferentes apresentações ou dosagens, e/ou acondicionamentos primários distintos. Por conseguinte, é fundamental a análise de várias amostras, para que se possa caracterizar de forma representativa todo o espaço e o tempo onde as mesmas permanecem estáveis, o que implica também ter-se em consideração o preconizado pelas várias agências reguladoras [13].

A estabilidade dos produtos farmacêuticos depende de fatores ambientais como a temperatura, humidade, luz e de outros fatores relacionados ao próprio produto como propriedades físicas e químicas de substâncias ativas e excipientes farmacêuticos, forma farmacêutica e sua composição, processo de fabrico, tipo e propriedades dos materiais de embalagens [14]. Os estudos de estabilidade fornecem evidências sobre como a qualidade de uma substância ativa ou medicamento varia com o tempo, sob a influência dos fatores ambientais, e permitem estabelecer um período de re-teste para a substância medicamentosa ou um prazo de validade/utilização para o medicamento, bem como as condições de armazenamento recomendadas [15].

Os estudos de estabilidade são classificados como acelerados ou de longa duração. O estudo de estabilidade acelerada é projetado para aumentar a velocidade de degradação química e/ou alterações físicas no produto farmacêutico pela utilização de condições drásticas de armazenamento, com o propósito de identificar os prováveis produtos de degradação, que, por sua vez, podem ajudar a estabelecer as vias de degradação e a estabilidade intrínseca da molécula e estimar o prazo de validade nas condições normais de armazenamento. O estudo de estabilidade de longa duração é realizado em condições normais de armazenamento com o

objetivo de confirmar os dados obtidos no estudo acelerado e deve ser continuado por um período de tempo suficiente para cobrir o período de re-teste proposto [15].

O estudo de estabilidade de produtos farmacêuticos é um conjunto complexo de procedimentos que envolvem custos consideráveis, consumo de tempo e especialização científica, a fim de se obter um produto farmacêutico com qualidade, eficácia e segurança. O sucesso científico e comercial de um produto farmacêutico só pode ser assegurado com a compreensão do processo de desenvolvimento do fármaco e das inúmeras tarefas e marcos que são vitais para um plano de desenvolvimento abrangente. Os passos mais importantes durante os estádios de desenvolvimento incluem as análises farmacêuticas e os estudos de estabilidade que são necessários para determinar e assegurar a identidade, a potência e a pureza dos ingredientes, bem como dos produtos formulados [13].

Os estudos de estabilidade em produtos farmacêuticos possibilitam demonstrar como é que a qualidade do produto se mantém ao longo do tempo, tendo em conta diferentes fatores ambientais, designadamente: a temperatura, a humidade e a exposição à luz. Assim sendo, a realização de estudos de estabilidade tem por finalidade o estabelecimento de prazos de validade e a determinação das condições de armazenamento adequadas [16].

A estabilidade é a capacidade de um produto se manter dentro de limites especificados, ao longo do período de armazenamento e uso, ou seja, de manter as mesmas propriedades e características que possuía no momento do seu fabrico, permanecendo dentro da sua estrutura física, química, microbiológica, especificações toxicológicas, protetoras e informativas. Por outras palavras, é a medida em que um produto conserva, dentro dos limites especificados, ao longo do seu período de armazenamento e uso, as propriedades e as características que tinha no momento da sua embalagem. O estudo de estabilidade avalia o efeito dos fatores ambientais sobre a qualidade de uma substância ou de um produto formulado, utilizado para prever a sua vida útil, determinar o armazenamento e condições adequadas, bem como para sugerir instruções de rotulagem. Os dados gerados durante o estudo de estabilidade são importantes requisitos para a aprovação regulamentar de qualquer produto farmacêutico [17].

O estudo de estabilidade é geralmente um processo complexo devido ao envolvimento de uma variedade de fatores que influenciam a estabilidade de um produto farmacêutico. Esses fatores incluem a estabilidade da(s) substância(s) ativa(s), a interação entre as substâncias ativas e excipientes, o processo de fabrico seguido, tipo de forma farmacêutica, recipiente/sistema de fecho usado para a embalagem, luz, calor e condições de humidade encontradas durante o transporte, armazenamento e manuseio. Além disso, as reações de degradação, como a oxidação, a redução, a hidrólise ou a racemização, que podem desempenhar um papel vital na estabilidade de um produto farmacêutico, também dependem

de condições como a concentração de reagentes, o pH, a radiação, os catalisadores, entre outros fatores, bem como as matérias-primas utilizadas e o espaço de tempo entre o fabrico e o uso do produto [18].

Um produto farmacêutico pode sofrer alteração na aparência, consistência, uniformidade de teor, clareza (solução), teor de humidade, tamanho, forma das partículas, pH e na integridade da embalagem, afetando a estabilidade. Tais mudanças físicas podem dever-se ao impacto, vibração, abrasão, e flutuações de temperatura, como o congelamento, descongelamento, entre outros fatores [18].

As reações químicas, como a solvólise, a oxidação, a redução ou a racemização, que ocorrem nos produtos farmacêuticos podem levar à formação de produtos de degradação, perda de potência da substância ativa ou perda de atividade do excipiente, como a ação conservante antimicrobiana ou antioxidante. A estabilidade de um produto farmacêutico também pode ser afetada por alterações microbiológicas, designadamente o crescimento de microrganismos em produtos não estéreis e alterações na eficácia de conservação [18, 19].

Podem distinguir-se cinco tipos gerais de estabilidade: (i) a química - cada substância ativa conserva a sua integridade química e potência rotulada, dentro de limites especificados; (ii) a física - manter as propriedades físicas originais, compreendendo a aparência, o sabor, a uniformidade, a dissolução e a suspensão; (iii) a microbiológica - refere-se à esterilidade, qualidade microbiológica dentro dos limites preconizados (consoante o caso) ou resistência ao crescimento microbiano, sendo conservada em conformidade com os requisitos especificados, mantendo os agentes antimicrobianos presentes e a sua eficácia dentro de limites especificados; (iv) a terapêutica - efeito terapêutico permanece inalterado; (v) a toxicológica - sem ocorrência de algum aumento significativo na toxicidade [19].

A indústria farmacêutica realiza estudos de estabilidade, seguindo o preconizado pelas *Guidelines* de Boas Práticas do *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*, ICH.

A *Guideline* “Estudos de Estabilidade de Novas Substâncias e Produtos Farmacêuticos”, genericamente conhecida por Q1A, designando a sigla “Q” Qualidade, foi a primeira *Guideline* a ser emitida pela conferência de Orlando, que descreve os requisitos para o registo de novos *dossiers* de Autorização de Introdução no Mercado (AIM), tendo surgido sobretudo pela necessidade de harmonização de condições, para o estudo da estabilidade, para zonas do tipo I e II, sendo as restantes zonas harmonizadas pela *Guideline* “Dados de estabilidade do produto acondicionado para Autorização de Introdução no Mercado em regiões III e IV” (Q1F, 2003), onde surgem os requisitos para zonas tipo III e IV [20]. Em Portugal aplica-se a primeira *Guideline*, uma vez que este pertence à zona I.

A forma mais estudada e facilmente compreendida de instabilidade é a diminuição da substância ativa. Esta ocorre através de uma reação química, o que resulta numa redução da sua potência e qualidade. É de salientar que este é apenas uma das muitas formas de perda da substância ativa [21, 22].

O estudo da estabilidade, sendo um procedimento de rotina realizado em substâncias e produtos, é usado em vários estádios de desenvolvimento do produto farmacêutico. Nos estádios iniciais, o estudo de estabilidade acelerado (em temperaturas e/ou humidade) é usado para determinar o tipo de produtos de degradação que pode ser encontrado após um longo prazo de armazenamento. O estudo sob condições menos rigorosas de temperatura e/ou humidade, ou seja, as recomendadas para o armazenamento a longo prazo em prateleiras, é usado para determinar a vida útil de um produto e os prazos de validade (tempo de semi-vida). O principal objetivo dos estudos de estabilidade farmacêutica é fornecer a garantia razoável de que os produtos permanecerão num nível de aptidão/qualidade aceitável durante todo o período que estão no mercado, disponíveis para os clientes, e se está apto para o seu consumo até que o doente use a última unidade do produto [23].

O estudo da estabilidade de longa duração é normalmente realizado para uma duração maior do período de ensaio, a fim de permitir o estudo da degradação significativa do produto tendo em conta as condições de armazenamento recomendadas. O período do estudo depende da estabilidade do produto, mas deve ser longo o suficiente para indicar claramente que nenhuma degradação mensurável ocorre e deve permitir distinguir a degradação da variação inter-ensaio. Durante este estudo, os dados são recolhidos numa frequência apropriada, de modo que uma análise de tendências seja capaz de distinguir a instabilidade da ambiguidade do dia-a-dia. A confiabilidade da interpretação dos dados pode ser aumentada incluindo um lote único de material de referência cujas características de estabilidade já foram estabelecidas. A estabilidade do material de referência também inclui a estabilidade dos reagentes, bem como a consistência do desempenho do instrumento a ser utilizado durante todo o período de testes de estabilidade [23].

No que se refere ao estudo da estabilidade acelerado, um produto é sujeito a várias temperaturas altas (mais altas do que a temperatura ambiente) e a entrada de calor necessária para causar a falha do produto é determinada, tendo como objetivo sujeitar o produto a uma condição que acelera a degradação. Esta informação é então projetada para prever o prazo de validade ou para comparar a estabilidade relativa de formulações alternativas. Isto geralmente fornece uma indicação antecipada da vida do produto e, portanto, encurta o cronograma de desenvolvimento. Para além da temperatura, as condições de stress aplicadas durante o estudo da estabilidade acelerado são a humidade, a luz, a agitação, a gravidade e o pH [23, 24].

Nos estudos de estabilidade acelerados, as amostras são submetidas a ciclos de temperatura, ou seja, a refrigeração após o aumento da temperatura e, em seguida, analisadas simultaneamente. Como a duração da análise é curta, a probabilidade de instabilidade no sistema da medição é reduzida em comparação com o estudo de estabilidade de longa duração. Para além disso, em estudos de estabilidade acelerados, a comparação dos produtos com material sujeito a condições de stress é realizada dentro do mesmo ensaio. Por motivos estatísticos, é recomendado que o tratamento das projeções em estabilidade acelerada seja realizado em três diferentes temperaturas de stress [23, 24].

O conceito de estudo de estabilidade acelerada é baseado na equação de Arrhenius:

$$\ln K = \ln A + \frac{\Delta E}{RT}$$

K=taxa de degradação/s;

A=fator de frequência/s (especificamente refere-se à colisão molecular, lida com a frequência de moléculas que colidem na orientação correta e com energia suficiente para iniciar uma reação. É um fator determinado experimentalmente, pois varia com diferentes reações);

ΔE =energia de ativação (kJ/mol);

R=constante universal de gás (0,00831kJ /mol);

T=temperatura absoluta (K).

Essa equação descreve a relação entre as temperaturas de armazenamento e a taxa de degradação.

Usando a equação de Arrhenius, podem ser determinadas as projeções de estabilidade a partir das taxas de degradação observadas em temperaturas para alguns processos de degradação. Quando a energia de ativação é conhecida, a taxa de degradação em baixas temperaturas pode ser projetada a partir dos dados observados em temperaturas de stress. Os estudos de stress usados na atual diretriz *International Conference on Harmonization (ICH)* explicam o efeito da temperatura na taxa de uma reação. Segundo a equação de Arrhenius, para cada 10°C de aumento de temperatura, a velocidade de reação aumenta cerca de 2-3 vezes. A estimativa do valor de k é a seguinte: a reação é conduzida em várias temperaturas; a concentração de reagentes é determinada (log (a-x)); os gráficos apropriados são desenhados para os dados cinéticos; os dados são processados para todos os pedidos; a ordem da reação é identificada; nas vertentes das linhas, k valores são calculados para todas as temperaturas [23].

Quanto ao estudo da estabilidade de amostra retida, esta é uma prática comum para todos os produtos comercializados para os quais os dados de estabilidade são necessários. Neste estudo, são selecionadas amostras de estabilidade para armazenamento retido para pelo

menos um lote por ano. Se o número de lotes comercializados exceder os 50, para a estabilidade recomenda-se a recolha de amostras de dois lotes. No momento da primeira introdução do produto no mercado, as amostras de estabilidade de cada lote podem ser colhidas, o que pode diminuir para apenas 2% a 5% dos lotes comercializados mais tarde. Neste tipo de estudo, as amostras de estabilidade são testadas em condições de intervalos predeterminados, ou seja, se um produto tem prazo de validade de 5 anos, é convencional testar amostras em 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 e 60 meses. Este método convencional de obtenção de dados de estabilidade de amostras de armazenamento retidas é conhecido como método de intervalo constante [23, 25].

O estudo de estabilidade por avaliação de amostras de mercado é um método modificado que envolve a recolha de amostras já no mercado, avaliando os atributos de estabilidade. Esse tipo de estudo é inerentemente mais realista, já que desafia o produto não apenas na retenção idealizada de condições de armazenamento da amostra, mas também no mercado [23, 26].

Em relação ao estudo de stress de temperatura cíclica, este não é um método de estudo de rotina para produtos comercializados. Neste método, os estudos de stress de temperatura cíclica são projetados no conhecimento do produto, de modo a reproduzir as condições prováveis de armazenamento no mercado. O período de ciclo principalmente considerado é de 24 horas desde o ritmo diurno. Recomenda-se que o estudo seja selecionado num subproduto do produto base e considerando fatores como as temperaturas de armazenamento recomendadas para o produto, produtos químicos específicos e propriedades físicas de degradação dos produtos. Recomenda-se que o estudo tenha normalmente 20 ciclos [23]. Um prazo de validade é definido como o tempo até ao qual o produto permanecerá estável quando armazenado de acordo com as recomendações das condições de armazenamento. Se o produto não for armazenado de acordo com as instruções do fabricante, então pode esperar-se que este se degrade mais rapidamente [26].

2.3.1. Estabilidade de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado pode ser definido como "qualquer forma magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico". Uma fórmula magistral é "o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina", e um preparado oficial é "qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço" [27].

Apesar dos medicamentos manipulados não necessitarem de uma autorização de introdução no mercado (AIM) concedida pelo Infarmed e da sua produção não ser obrigatoriamente realizada em ambiente de Boas Práticas de Fabrico (BPF), há que garantir a qualidade e a segurança destes medicamentos personalizados, preparados a uma escala não industrial. No contexto nacional, a Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho, o DL n.º 90/2004 de 20 de Abril e o DL n.º 95/2004 de 22 de Abril, constituem o quadro regulamentar de base dos medicamentos manipulados. Esta legislação integra informação sobre as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados”, como garantia do elevado padrão de qualidade e segurança destes medicamentos, recaindo sobre oito vertentes essenciais: pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem.

Quando se prepara um medicamento manipulado depreende-se que este irá ser utilizado logo após a sua preparação e apenas durante o período de tratamento a que o doente está sujeito. No entanto, o medicamento manipulado deverá manter a sua qualidade e ser estável e eficaz durante todo o tempo do tratamento [28].

Quando um farmacêutico prepara um medicamento manipulado, é obrigado a atribuir um prazo de utilização. Torna-se importante distinguir prazo de utilização de prazo de validade, pois existem diferenças entre os dois termos. O prazo de validade é uma projeção do período de tempo, no qual se pode esperar que um produto farmacêutico retenha a sua pureza e potência, com base em estudos de estabilidade acelerada. Ou seja, o termo prazo de validade é usado para produtos farmacêuticos comercializados pela indústria farmacêutica. O prazo de utilização é uma estimativa do intervalo de tempo, em que é expectável que o medicamento manipulado mantenha a sua pureza e potência, com base num conjunto de normas gerais, referências literárias ou estudos de estabilidade em tempo real, usando-se o medicamento manipulado em questão. Os medicamentos manipulados não devem ser usados após este período, uma vez que não se pode garantir a qualidade, eficácia e segurança do medicamento, podendo colocar em risco a saúde do doente [29].

Quando não existem dados sobre a estabilidade de um determinado medicamento, o Formulário Galénico Português recomenda os seguintes prazos de utilização para os medicamentos manipulados não estéreis, conservados em embalagens bem fechadas, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, exceto se houver indicação em contrário [30]:

- Preparações líquidas não aquosas e preparações sólidas - Se a origem da substância ativa for um produto industrializado, o prazo de utilização do medicamento manipulado será igual a 25% do tempo que resta para expirar o prazo de validade do produto industrializado. Caso o período de utilização calculado seja superior a 6 meses, dever-se-á adotar um período de utilização de 6 meses.

- Preparações líquidas que contêm água, preparadas com substâncias ativas no estado sólido - No caso destas preparações, o período de utilização do medicamento manipulado não deverá ser superior a 14 dias, devendo estas preparações ser conservadas no frigorífico.
- Restantes preparações - O período de utilização dos medicamentos manipulados deverá corresponder à duração do tratamento, sem nunca ultrapassar o prazo de utilização máximo de 30 dias.

No entanto, o ideal é sempre estudar a estabilidade em tempo real e obter dados reais.

2.4. Estudos de aceitabilidade de formulações pediátricas

A aceitabilidade consiste na aceitação global da forma farmacêutica, independentemente da sua forma de administração. A aceitabilidade de uma forma farmacêutica tem subjacente um conjunto de fatores que devem ser considerados no momento do desenvolvimento de medicamentos, designadamente:

- Adequação da forma farmacêutica de acordo com a faixa etária;
- A palatabilidade quando se trata de um medicamento oral;
- O volume ou tamanho da dose a ser administrada;
- O uso de dispositivos para administração da dose;
- A clareza nas informações de rotulagem;
- O sistema de fecho da embalagem primária e secundária [31].

O conceito “palatabilidade” semanticamente expressa o significado de qualidade daquilo que é palatável, isto é, agradável ao paladar. As substâncias de paladar amargo causam certos reflexos de rejeição inatos nos seres humanos [32, 33].

A palatabilidade consiste no principal fator para a aceitação de um medicamento pediátrico de administração oral, sendo definida como a aceitação geral do sabor, cheiro e textura, ou seja, a sensação que provoca na boca, um fator primordial no que se refere à adesão terapêutica. Por norma, as crianças rejeitam medicamentos não palatáveis. As formas farmacêuticas pediátricas possuem edulcorantes e aromatizantes para mascarar o sabor desagradável e aumentar a adesão terapêutica. Como tal, a avaliação da palatabilidade consiste numa parte fundamental do desenvolvimento de medicamentos pediátricos orais. A palatabilidade assume-se, assim, como um dos primordiais determinantes para a adesão medicamentosa em crianças e o acesso a formas pediátricas palatáveis e seguras pode ter um efeito significativo na morbilidade infantil [34].

Por conseguinte, é fundamental a obtenção de informação acerca da palatabilidade da substância ativa aquando da fase inicial do desenvolvimento do medicamento. Isto porque se a substância ativa em estudo revelar características negativas, poder-se-á recorrer a determinadas medidas que podem contribuir para otimizar a palatabilidade do medicamento, tais como o uso de excipientes, abrangendo edulcorantes, adoçantes e aromatizantes; modificar o tamanho das partículas da substância ativa ou excipientes; revestir a substância ativa e/ou a forma farmacêutica final [31, 35].

Contudo, importa referir que, apesar de existir uma intenção de aumentar a aceitabilidade do medicamento será necessário ter em conta que a forma farmacêutica pediátrica não deverá ser demasiado atrativa para a criança, ou seja, ser muito parecida com guloseimas, para que se possa evitar o aumento do risco de intoxicação medicamentosa acidental. Ressalva-se também que quando se trata de um medicamento pouco palatável e que se tenha mostrado que a palatabilidade pediátrica ainda não pode ser melhorada e que as formas farmacêuticas alternativas não podem ser desenvolvidas, ou daqueles que já são palatáveis, mas que apresentam dificuldade de deglutição, poder-se-á misturar o medicamento com alimentos e/ou bebidas, caso seja comprovada a compatibilidade entre ambos, como forma de melhorar a sua administração e aceitação [31, 35].

Uma revisão sistemática da literatura realizada em 2013, na qual foram avaliados os instrumentos usados no estudo da palatabilidade e facilidade de deglutição em ensaios clínicos com formas pediátricas orais, num período compreendido entre 2008-2013, revela que a palatabilidade de formas farmacêuticas pediátricas é avaliada frequentemente através de ensaios clínicos com recurso a escalas visuais, todavia sem uma metodologia estatística padrão que permita analisar os resultados. Contudo, essas escalas têm sido muito aceites pela comunidade científica, sendo exemplo a escala hedónica facial, adaptada para crianças, na qual quem prova a forma farmacêutica manifesta a sua aceitação do produto, tendo em conta categorias preestabelecidas com variação gradativa, descritas através de imagens de expressões faciais ordenadas numa sequência que indica um sorriso, designando a aprovação da forma farmacêutica e uma face triste, indicativa da reprovação do produto. Outro exemplo consiste na escala visual analógica, que contém uma linha contínua, fixada nos extremos por termos que correspondem à intensidade baixa de algum atributo à esquerda, e à direita por termos que dizem respeito à intensidade elevada do mesmo atributo, onde quem prova o produto assinala a sua perceção num ponto da linha [36].

Mais recentemente, uma revisão de literatura centrada na aceitabilidade de medicamentos pediátricos em várias formas farmacêuticas, abrangendo comprimidos, comprimidos dispersíveis e mastigáveis, mini-comprimidos, cápsulas, mini-cápsulas, líquidos orais, gomas orais, entre outras, revela que são precisas mais informações no que concerne à influência de atributos sensoriais para além do sabor (forma, tamanho e volume) na palatabilidade de

formas farmacêuticas diferentes de líquidos orais (como mini-comprimidos e gomas orais) [37]. O desenvolvimento de formas pediátricas palatáveis consiste num desafio que a indústria farmacêutica ainda enfrenta para que as preparações adequadas estejam disponíveis para todas as faixas etárias e acessíveis a toda a população [34].

Preparações farmacêuticas, como são exemplo as pastilhas, chupa-chupas e gomas, com maior tempo de contacto com a cavidade bucal, têm uma dificuldade acrescida no mascaramento de um sabor indesejável. A utilização de medicamentos com sabor desagradável na população pediátrica, conduz, por vezes, à necessidade de combinação com alimentos ou sumos para encobrir o sabor. Porém, estas medidas podem ter um efeito negativo na eficácia e na segurança do medicamento [38], podendo por vezes ocorrer interações entre o fármaco e os alimentos.

Sempre que se introduz no mercado uma nova forma farmacêutica de um medicamento destinado a diferentes faixas etárias é importante efetuar análises sensoriais, de modo a avaliar a aceitabilidade do medicamento. Em suma, a aceitabilidade de um medicamento pediátrico deve ser avaliada em crianças [34].

Em 2007, foi publicado um Regulamento Pediátrico Europeu - *European Paediatric Regulation* - que obriga as empresas a considerar as crianças no desenvolvimento inicial de medicamentos com uma nova substância, para uma nova indicação ou com uma nova via de administração. O regulamento exige, por exemplo, que as empresas desenvolvam um plano de investigação pediátrica discutindo os ensaios clínicos propostos em crianças de diferentes idades e as formulações para comercialização futura [39]. Desde 2013, a conceção farmacêutica de qualquer medicamento pediátrico recentemente comercializado deve estar em conformidade com a *Guideline on the Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use*. As empresas devem justificar a via de administração, a forma de dosagem, as características da formulação, a segurança dos excipientes, a frequência de dosagem, o sistema de fecho do recipiente, o dispositivo de administração, a aceitação pela criança e a informação do utilizador [40].

O crescimento humano não é um processo linear. Como tal, as crianças não são adultos pequenos e as doses pediátricas não podem ser calculadas (extrapoladas) como uma fração padronizada da dose para adultos. Em vez disso, o desenvolvimento e uso de formulações pediátricas requer um conhecimento específico sobre os aspetos relacionados com as características de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do medicamento, isto é, farmacocinética (PK), bem como a sua interação com os órgãos recetores, ou seja, a farmacodinâmica (PD) [41]. Além disso, deve perceber-se que a permeabilidade e a solubilidade de uma formulação em crianças podem diferir dos adultos, o que significa que o *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* deve ser usado com prudência [41, 42].

A farmacoterapia segura e eficaz para idades pediátricas requer o desenvolvimento oportuno de medicamentos e de informações sobre a sua aceitabilidade e palatabilidade, adaptadas à faixa etária, condição fisiológica e tamanho corporal da criança. São necessários estudos desenvolvidos especificamente para crianças.

3. Objetivos

Este trabalho, que surge da continuidade de uma parceria entre a Universidade da Beira Interior, o Centro Hospitalar Cova da Beira, EPE, e o Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, tem como principais objetivos otimizar a formulação de gomas orais de prednisolona, previamente desenvolvida, e estudar a sua estabilidade e aceitabilidade.

O estudo da estabilidade será realizado através da definição dos parâmetros de formulação a analisar, e conseqüentemente, a sua avaliação em diferentes lotes ou, em diferentes períodos de armazenamento.

A aceitabilidade será avaliada através do estudo de palatabilidade das gomas base em confrontação com a palatabilidade das gomas contendo cafeína, como representativa do sabor amargo atribuído à prednisolona, com base na prática de realização de painéis sensoriais da indústria alimentar, de acordo com a ISO 8586:2014 [43].

4. Material e métodos

4.1. Matérias-primas e reagentes

Para a formulação das gomas orais foram utilizadas matérias-primas de grau farmacopeico e aprovadas para utilização na população pediátrica, com elevado perfil de segurança. Foram selecionadas matérias-primas que podem ser facilmente adquiridas por farmácias comunitárias e hospitalares quer no que respeita à sua disponibilidade nos fornecedores habituais, quer ao seu custo de aquisição.

Os excipientes da base da goma foram: gelatina, *Acofarma*® (Espanha); sorbitol, *Acofarma*® (Espanha); goma xantana, *Acofarma*® (Espanha); essência de banana, *Fagron*® (Bélgica); essência de cereja, *J Santos Graça, Lda*® (Lisboa), ácido cítrico, PanReac AppliChem® (Chicago (USA)).

A prednisolona foi utilizada na forma de comprimidos doseados a 20 mg (*Lepicortinolo 20 mg, Angelini Farmacêutica, Lda*) adquiridos numa farmácia comunitária. Foi também utilizada a substância pura de prednisolona (Sigma-Aldrich) para preparar um padrão analítico.

A água ultra-pura utilizada na preparação das gomas e na caracterização tecnológica foi obtida no laboratório a partir do sistema *MiliQ, Millipore* (Estados Unidos da América (EUA)).

4.2. Microorganismos

Para os testes de eficácia dos conservantes e qualidade microbiológica foram utilizados os microrganismos: *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 (PA), *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 (SA), *Candida albicans* ATCC 10231 (CA), *Aspergillus brasiliensis* ATCC 16404 (AB) e *Escherichia Coli* ATCC 8739 (EC) [44][45].

4.3. Otimização da formulação com base nos resultados anteriores

No sentido de ultrapassar a reduzida intensidade de sabor apontada no estudo de pré-avaliação da palatabilidade, foi adicionado ácido cítrico às formulações selecionadas.

As suspensões de prednisolona normalmente possuem um pH entre 3 e 4,5, devendo ser evitadas condições de pH alcalino, pois estas favorecem a degradação química da prednisolona [46]. Desta forma, o pH da goma oral foi ajustado para um valor de 4, com recurso à solução de ácido cítrico a 25% (m/V) descrita no Formulário Galénico Português (FGP), na monografia FGP B.16. [47], o que promove simultaneamente a estabilidade da goma medicamentosa e intensifica o sabor do aromatizante utilizado. Para a preparação do ácido cítrico a 25% foi utilizado ácido cítrico mono-hidratado (Fisher Scientific® (Nova Iorque)) de grau farmacopeico a 21g/l e água purificada do sistema *MiliQ, Millipore* (EUA).

A solução aquosa de ácido cítrico usada corresponde igualmente à preparação “citric acid 25% solution” usada no hospital canadiano “The Hospital for Sick Children” [48], encontrando-se também descrita em diversos manuais de preparações para uso pediátrico [49, 50]. Esta preparação é frequentemente utilizada para ajustar o pH de preparações líquidas ou semi-sólidas, proporcionando, deste modo uma maior estabilidade aos medicamentos.

No sentido de ultrapassar as restantes limitações de carácter organoléptico identificadas no estudo de pré-avaliação da palatabilidade (a falta de doçura da goma oral e o sabor enjoativo das formulações aromatizadas com essência de banana), selecionou-se a formulação com uma concentração superior de sorbitol (7B) e abandonou-se a essência de banana, passando a utilizar-se apenas essência de cereja (*J Santos Graça, Lda*® (Lisboa)).

Após a otimização da formulação base, foram introduzidas duas concentrações diferentes de prednisolona, 5 mg devido ao facto de ser a dose mais frequentemente prescrita na população pediátrica e 20 mg pelo facto de permitir testar a dosagem máxima de prednisolona atualmente disponível no mercado. O fármaco foi incorporado sob a forma de comprimido (Lepicortinolo® 20 mg) previamente triturado em almofariz de porcelana. A utilização dos comprimidos de prednisolona em vez do pó puro de fármaco foi selecionada por ser, habitualmente, preferida pelas unidades hospitalares, uma vez que reduz a gestão de matérias-primas que acabam por expirar de validade antes de serem totalmente consumidas. Esta corresponde também, à opção de “pior cenário” visto que a incorporação da matéria-

prima será sempre mais simples do ponto de vista técnico e experimental por representar menor volume de pó e menos operações de preparação do mesmo.

Um dos objetivos pretendidos com esta otimização passava pela obtenção de uma formulação final que fosse passível de preparar com diferentes concentrações de fármaco sem alteração da forma de base e das características organolépticas finais da preparação (na perspectiva global). Esta abordagem foi identificada como importante em discussão com clínicos pediátricos que referiram necessidades de desmame de dose e, como tal, potencial interesse em prescrição de gomas de diferentes dosagens. Estabelecendo como ponto de partida a utilização de comprimidos triturados (e não a matéria prima pura) identificou-se como fundamental a homogeneização das preparações. Preconizou-se, assim a trituração e tamisação do pó (tamis de 180 µm, presente nos laboratórios das farmácias comunitárias e hospitalares por imposição legal), previamente à introdução na massa fundida.

Por outro lado, estabeleceu-se, ainda, como objetivo, a otimização do processo de preparação das gomas (com redução do desperdício de excipientes) visto que, a experiência do trabalho anterior, indicava que no processo de preparação ocorria perda significativa da massa dos excipientes com baixa eficiência de preparação no que respeita ao número de gomas preparadas em cada lote. Nesse sentido, durante o processo de introdução da prednisolona, foi necessário fazer algumas alterações à formulação base e ao seu método de preparação, devido às dificuldades encontradas na sua formulação.

O trabalho anteriormente realizado teve como principal objetivo o desenvolvimento da fórmula de base tendo incorporado o fármaco, nessa fórmula, apenas na fase final. Nesse método de preparação, procedeu-se à “substituição” de uma quantidade de água pela quantidade de fármaco que se pretendia introduzir. Considerando que se pretende que a fórmula se adapte facilmente à preparação de gomas de diferentes dosagens, neste trabalho foi explorada a melhor forma de garantir esta adaptação. Assim foi testada a substituição da água pela massa de pó, a substituição da gelatina pela massa de pó e, por fim, a redução da massa de base como um todo na proporção de pó adicionado.

Paralelamente à escolha da melhor estratégia de introdução do pó de fármaco na formulação base, foram também testadas diferentes reduções na percentagem de gelatina da formulação base.

Estas alterações permitiram alcançar formulações finais, cuja composição se encontra descrita na tabela 2.

Tabela 2 - Composição qualitativa e quantitativa das formulações de gomas orais de prednisolona otimizadas (5mg e 20 mg corresponde à dosagem de prednisolona, por goma oral, em cada uma das formulações representadas).

	Base	5 mg	20 mg
Gelatina (g)	14,00	13,75	12,99
Água (g)	65,00	63,82	60,29
Sorbitol (g)	20,00	19,64	18,55
Aromatizante de cereja (g)	1,00	1,00	1,00
Pó obtido de comprimidos de prednisolona (g)	---	1,80	7,18
Ácido cítrico	0,40 mL (8 gotas)	0,40 mL (8 gotas)	0,40 mL (8 gotas)

4.4. Preparação das gomas orais medicamentosas

No desenvolvimento deste trabalho foram preparados vários lotes de gomas orais: lotes das duas formulações base selecionadas anteriormente, e lotes contendo prednisolona em duas concentrações diferentes (5 mg e 20 mg). Outros lotes previamente preparados foram utilizados para recolha de informação.

As gomas orais foram preparadas de acordo com o método já descrito, tendo sofrido no entanto algumas alterações [4]. Este método otimizado é de mais fácil execução. Começou pelo aquecimento do banho termostatizado a 80°C. Posteriormente, numa cápsula de porcelana adicionou-se o sorbitol à água, agitando com uma vareta de vidro até que a preparação estivesse homogénea, e colocou-se a aquecer no banho. Adicionou-se lentamente a gelatina à cápsula de porcelana, no banho termostatizado, com o auxílio de uma vareta de vidro, agitando até que estivesse completamente dispersa e livre de grumos. Neste último passo é importante minimizar os movimentos para evitar o excesso de formação de bolhas de ar.

Em seguida, pulverizaram-se os comprimidos de prednisolona, recorrendo a um almofariz e pilão de porcelana, e tamisou-se o pó, com recurso a um tamis de 180 µm, até a totalidade do pó atravessar a malha. Retirou-se a cápsula de porcelana do banho termostatizado e, controlando a temperatura com um termómetro, esperou-se que esta diminuísse até aos 40°C e só depois se adicionou a prednisolona (uma vez que a prednisolona é termolábil). Adicionou-se o aromatizante, agitando até que desaparecessem as bolhas de ar, seguido da adição do ácido cítrico, gota a gota.

Finalmente, verteu-se a formulação para os moldes, recorrendo a uma seringa de 20 mL, e dispensando um volume rigoroso de 5 mL em cada molde. Deixou-se arrefecer e solidificar à temperatura ambiente, retirando depois as gomas orais formadas dos moldes.

Todas as gomas orais, depois de serem desenformadas dos seus moldes, foram acondicionadas em boiões de plástico branco opaco, protegidas da luz, e mantidas fechadas durante o tempo de estudo. As embalagens foram armazenadas no frigorífico (2-8°C).

4.5. Caraterização tecnológica das formulações

4.5.1. Caraterização organolética, massa, espessura e diâmetro

A caracterização organolética de uma formulação permite fazer uma avaliação muito simples da qualidade e detetar alterações notórias na formulação.

A caracterização organolética das gomas orais foi efetuada sob o ponto de vista técnico e farmacêutico, mas também tendo em consideração os seus possíveis utilizadores, as crianças. As formulações foram cuidadosamente observadas e analisadas quanto às seguintes características: o aspeto (cor, opacidade e homogeneidade) que foi avaliado analisando a formulação à luz natural; o odor por observação direta; e a consistência pelo manuseamento das preparações. A massa (g) foi determinada através da massa média das gomas orais preparadas em cada lote, pesadas numa balança de precisão Highland®, aeADAM (EUA). A espessura foi obtida pela espessura média das gomas orais preparadas em cada formulação, com auxílio de uma craveira manual. Também o diâmetro foi obtido com recurso a este instrumento. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo operador.

4.5.2. Análise texturométrica

A análise texturométrica foi efetuada com recurso a um texturómetro *Stable Micro Systems TAXT Plus (Reino Unido)*, através de dois ensaios: análise de dureza e análise do perfil geral de textura (ensaio em que é aplicada uma dupla compressão, conhecido como *Texture Profile Analysis (TPA)*).

Ambos são realizados através de um teste de compressão, com o mesmo princípio, sendo que no TPA esta ocorre em duplicado para simular a ação da mandíbula num processo de mastigação (este teste é também frequentemente utilizado na indústria alimentar): uma sonda com dimensão e características adequadas desce a uma velocidade definida (pré-teste) até atingir a amostra, onde adquire uma velocidade de teste. Uma vez percorrida a distância definida, a sonda retorna à sua posição inicial a uma velocidade de pós-teste. Durante o ensaio, o *software* do aparelho regista as forças exercidas no contacto com a amostra e no retorno à posição inicial, traçando um gráfico de força *versus* tempo. Os resultados das medições foram obtidos a partir do *software* acoplado ao texturómetro em folhas de cálculo e gráficos. Os ensaios foram realizados à temperatura ambiente posicionando as amostras na plataforma do aparelho. Foram determinadas diferenças significativas entre os parâmetros texturométricos usando análise estatística Two-way ANOVA ($p < 0.05$), através do *software* GraphPad Prism 6.0.



Figura 1 - Stable Micro Systems TAXT Plus.

4.5.2.1. Análise de dureza

Para a avaliação inicial de dureza das formulações de goma oral foi selecionada uma sonda com extremidade em forma de agulha (P2/N), no modo compressão, com uma distância de penetração de 5mm, velocidades pré-teste, teste e pós-teste de 3 mm/s e *trigger force* de 0,05 N, com base na otimização do método previamente realizada pelo mesmo grupo de investigação [4]. A dureza, em gramas (g), corresponde à força máxima exercida pela sonda para penetrar a amostra e percorrer a distância definida. Este ensaio foi realizado para caracterizar as formulações com diferentes concentrações de fármaco e a formulação base correspondente, em triplicado, em três pontos diferentes de cada goma (e equidistantes do centro), tendo sido calculada a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação das medições.

4.5.2.2. Análise do perfil de textura: Ensaio de dupla compressão

A análise do perfil de textura (TPA) foi realizada nas formulações contendo prednisolona e na sua base equivalente em três gomas, tendo sido calculada a média, o desvio padrão e o coeficiente de variação das três medições. Efetuaram-se duas compressões na superfície de cada goma, através de uma sonda cilíndrica com 10 mm de diâmetro (P/10), no modo

compressão, com uma distância de penetração de 5mm, velocidades pré-teste, teste e pós-teste de 3 mm/s e *trigger force* de 0,05 N. As variáveis estudadas foram a dureza, em gramas (g); adesividade em gramas/segundo (g/seg.); resiliência, em percentagem (%); coesividade (adimensional); elasticidade, em percentagem (%); e mastigabilidade (adimensional).

O gráfico traçado com as medições de força *versus* tempo, neste método de simulação da ação da mastigação, permite estudar parâmetros de textura primários (por corresponderem a medições diretas), tais como a dureza (em gramas), a adesividade (em gramas/segundo), a resiliência (em percentagem), a coesividade (adimensional), a elasticidade (em percentagem) e parâmetros de textura secundários (derivados dos primeiros) dos quais se destaca a mastigabilidade. Estes parâmetros objetivos têm correlação com a análise sensorial a que fazem referência [51].

O anexo 1 descreve o comportamento geral de todas as amostras durante o ensaio de dupla compressão TPA. O pico alcançado na primeira compressão, ou seja, a força máxima (F_{máx}) representa a dureza ou resistência à compressão. A adesividade é definida pela área da força negativa entre compressões (área 5). A resiliência é calculada pela divisão da área da força positiva (área 3) pela área da força negativa (área 4) da primeira compressão. A coesividade determina-se pela diferença entre as áreas da força positiva durante a segunda (área 2) e primeira (área 1) compressão, e a elasticidade pela diferença entre as distâncias percorridas na segunda (distância 2) e primeira (distância 1) compressão para cada uma das amostras avaliadas. Finalmente, a mastigabilidade é obtida através do produto entre a dureza, coesividade e elasticidade.

4.5.3. Ensaio de desagregação

O ensaio de desagregação foi adaptado do ensaio farmacopeico “Desagregação dos comprimidos e das cápsulas: Ensaio B - Comprimidos e cápsulas de grandes dimensões” [52, 53]. Utilizando o aparelho de desagregação *Distek sensIR 3200* (EUA) considerou-se que a desagregação foi atingida quando não restou qualquer resíduo sobre a rede, à observação visual. Este ensaio destinou-se a determinar o maior ou menor grau de desagregação das gomas orais, em água, durante 30 minutos. Foram definidas 30 deslocações por minuto, o volume de líquido introduzido foi de 700 mL e foram utilizados os discos de maiores dimensões para impedir a flutuação da goma oral, dado que primeiramente foi realizado um teste preliminar, no qual se comprovou que a goma oral flutuava.

Foram avaliadas 3 formulações de base e 3 formulações contendo 5 mg de prednisolona. O ensaio foi repetido duas vezes, sendo que numa delas a temperatura foi regulada para 37±0,5°C e noutra o ensaio foi realizado à temperatura ambiente.

O critério assumido para dizer que o ensaio estava terminado não foi o utilizado nos procedimentos farmacopeicos descritos para comprimidos e cápsulas (a desagregação de comprimidos e cápsulas está completa quando já não existe núcleo palpável, embora possam existir resíduos na rede). Neste caso, observou-se o comportamento das formulações, de

forma contínua, com ênfase na observação da perda da sua estrutura até à dissolução completa no meio.



Figura 2 - Aparelho *Distek sensIR 3200* utilizado nos estudos de desagregação.

4.5.4. Doseamento da substância ativa

O doseamento da substância ativa tomou como ponto de partida o procedimento descrito no ensaio de doseamento de comprimidos de prednisolona descrito na Farmacopeia Portuguesa [52, 54]. Este remete-nos para o ensaio de uniformidade de teor, que se baseia na determinação do teor individual em substância ativa das unidades que constituem a amostra, permitindo verificar se se encontram ou não dentro dos limites estabelecidos em relação ao teor médio da amostra [55].

As formulações de goma oral foram trituradas num almofariz de porcelana, dissolvidas em água e, posteriormente, quantificadas num espectrofotómetro de absorção UV-1700 PharmaSpec, UV-VIS SPECTROPHOTOMETER, SHIMADZU (Japão) no máximo de 246 nm. As amostras foram filtradas, com recurso a um filtro estéril de 0,2 μm , e a absorvência foi medida numa célula de quartzo. O número de formulações em estudo foi adaptado, tendo sido examinadas, numa primeira fase, 6 formulações contendo 5 mg de prednisolona e 6 formulações contendo 20 mg de prednisolona e, numa segunda fase, 3 formulações contendo 5 mg de prednisolona.

4.5.5. Ensaio de eficácia dos conservantes

O teste de eficácia de conservantes (*Challenge test*) adaptado do ensaio da Farmacopeia Europeia 8.0 “Efficacy of Antimicrobial Preservation”, consiste numa contaminação intencional do produto em estudo para avaliar a sua capacidade conservante ao longo do tempo [56, 44].

As gomas orais foram aquecidas a 37°C, durante 60 minutos, até fundirem. Foram de seguida inoculadas isoladamente com um conjunto definido de microrganismos (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicans* e *A. brasiliensis*) e armazenadas a uma temperatura adequada (20-25°C), sendo retiradas amostras a intervalos de tempo especificados e contado o número de microrganismos da amostra removida, de acordo com o procedimento farmacopeico.

As propriedades conservantes das gomas orais são adequadas se, nas condições do ensaio, se verificar uma diminuição significativa ou um aumento nulo do número de microrganismos nas gomas orais inoculadas, após os tempos e as temperaturas recomendados pelo ensaio.

Tabela 3 - Critérios de aceitação no ensaio de eficácia de conservantes [44].

Microrganismos	Tomas de amostra removida e analisada	
	t14 dias	t28 dias
Bactérias (<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i>)	Redução logarítmica ≥ 3 em relação ao inóculo inicial	Sem aumento no número de microrganismos
Fungos (<i>C. albicans</i> e <i>A. brasiliensis</i>)	Redução logarítmica ≥ 1 em relação ao inóculo inicial	Sem aumento no número de microrganismos

A preparação dos inóculos de microrganismos foi feita por repicagem a partir de uma cultura-stock e, posteriormente, por sementeira à superfície do meio apropriado para o microrganismo e incubada por, pelo menos, 24 h no caso de bactérias (*S. aureus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*); 48 h no caso de leveduras (*C. albicans*); e 7 dias para o fungo filamentoso (*A. brasiliensis*). As bactérias foram cultivadas em TSA (trypticase soy agar, VWR, Avantor, USA) e os fungos e leveduras em SDA (*Sabouraud Dextrose Agar*, VWR, Avantor, USA).

Foram utilizados os seguintes critérios, segundo a norma:

- Culturas de *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E. coli*: incubação a 35°C por um período de 24h
- Cultura de *C. albicans*: incubação a 25°C por um período de 48h
- Cultura de *A. brasiliensis*: incubação a 25°C durante uma semana

A preparação das suspensões foi feita dispersando algumas colónias em água peptonada comercial, (VWR, Avantor, USA), esterilizada e autoclavada. A concentração celular em cada suspensão foi controlada por contagens em diluições sucessivas de 1/10 até 8 diluições e incorporação de 1 ml em meio de cultura apropriado segundo as condições já descritas.

Inocularam-se 3 g de goma oral (amostra), previamente aquecida até a fusão, com 30 µl de suspensão de microrganismos (10^5 - 10^6 para as bactérias; 10^4 - 10^5 para as leveduras e os fungos). Para a recuperação dos microrganismos dissolveu-se a amostra na proporção 1/10 em solução neutralizante (água peptonada comercial aditivada de 30 g/L polissorbato 80 - VWR, Avantor, USA -, 30 g/L saponinas - VWR, Avantor, USA -, 3 g/L lecitina de soja - VWR, Avantor, USA). Fizeram-se as diluições de 1/10 sucessivas e adequadas a cada tempo de contagem e inoculou-se por incorporação nos meios apropriados 1 ml das diluições respetivas.

Este ensaio foi realizado conforme o recomendado na Farmacopeia Europeia, nesse sentido, o ensaio teve a duração de 28 dias e as leituras foram feitas aos 14 dias e 28 dias para todos os microrganismos em estudo.

Paralelamente fez-se, também, o ensaio da eficácia do neutralizante que se baseia na evidência da capacidade da solução neutralizante de inativar os conservantes da formulação e assim permitir a multiplicação dos microrganismos após incubação com os meios apropriados. Assim, contaminou-se 1 g de amostra com 1 ml de cada suspensão de microrganismos correspondente à diluição 10^{-5} . Adicionou-se solução neutralizante até perfazer 10 ml. Retirou-se 1ml e inoculou-se nos meios apropriados. Foi também realizado o ensaio da toxicidade do neutralizante que se baseia na recuperação dos microrganismos pelo controlo. Adicionou-se 1 ml de cada suspensão de microrganismos correspondente à diluição 10^{-5} a 1 ml de água peptonada e a 9 ml de solução neutralizante. Retirou-se 1 ml e inoculou-se nos meios apropriados. As placas foram incubadas nas condições descritas anteriormente para bactérias, leveduras e fungos. Para podermos concluir que o neutralizante é eficaz as contagens dos microrganismos inoculados na amostra com neutralizante têm de ser superiores a metade da contagem para a suspensão sem amostra (mas com neutralizante). Para concluirmos que o neutralizante não é tóxico as contagens em neutralizante têm de ser semelhantes às contagens em diluente.

4.5.6. Qualidade microbiológica

A qualidade microbiológica da preparação foi avaliada através da cultura e contagem dos microrganismos a fim de se verificar se se encontram dentro dos limites especificados. Este ensaio tomou como referência o ensaio “Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests” da Farmacopeia Europeia 8.0 [56, 45].

Para a realização do ensaio de qualidade microbiológica, foram preparados dois meios de cultura: o meio TSA (*Trypticase Soy Agar*, VWR, Avantor, USA), para identificação de bactérias, e o meio SDA (*Sabouraud Dextrose Agar*, VWR, Avantor, USA), para identificação de fungos. Foi também utilizada uma solução neutralizante com lecitina para neutralizar todos os conservantes que a formulação possa conter, permitindo a contagem de microrganismos caso eles existam na formulação. A solução escolhida contém vários nutrientes que ajudam a que os microorganismos se libertem da formulação e se comecem a multiplicar (água peptonada comercial aditivada de 30 g/L polissorbato 80 - VWR, Avantor, USA -, 30 g/L saponinas - VWR, Avantor, USA -, 3 g/L lecitina de soja - VWR, Avantor, USA). A composição dos diluentes e meios de cultura utilizados no ensaio estão descritas na monografia 2.6.12 (“Microbiological Examination of Non-Sterile Products: Microbial Enumeration Tests”) da Ph. Eur 8.0.

A solução neutralizante foi colocada num frasco com 90 ml e foram pesadas 10 g da goma oral triturada/aquecida, dado que se pretende obter uma diluição de 1:10. A goma oral pesada foi então colocada no frasco que continha a solução neutralizante durante 30 ± 15 minutos, ou seja, entre 15 e 45 minutos.

Foram preparadas e devidamente identificadas oito placas de petri, quatro para cultivo da formulação base e quatro para cultivo da formulação contendo 5 mg de prednisolona. Dentro dessas quatro, duas conterão o meio TSA, para bactérias, e outras duas conterão o meio SDA, para fungos. Nestas placas foi colocado 1 ml de solução neutralizante com formulação e 20 ml do meio de cultura correspondente. A solução neutralizante tem como objetivo garantir que qualquer atividade conservante da formulação é neutralizada no momento em que está em cultura garantindo, assim, que, caso existam microorganismos, estes têm condições para proliferar na placa e serem enumerados. As placas foram agitadas para obter um melhor espalhamento do líquido e colocadas em incubação.

As placas que contém o meio de cultura TSA foram mantidas em incubação a 32,5 °C, durante 3 dias, e as placas que contém o meio de cultura SDA foram mantidas em incubação a 22,5 °C, durante 5 dias.

4.6. Estudos de Estabilidade

Os medicamentos manipulados surgem como uma alternativa aos medicamentos produzidos pela indústria, principalmente quando é necessário fazer uma adaptação ao perfil fisiopatológico do doente. Tendo em mente a qualidade, eficácia e segurança dos manipulados, é importante que o farmacêutico que os prepara, garanta a estabilidade dos mesmos. Como se trata de uma preparação sólida, o seu prazo de utilização será, no máximo, de 6 meses [30] e, uma vez que se trata de um meio nutritivo, o ideal será ser conservada no frigorífico.

Neste sentido, lotes de duas formulações de goma oral (um de goma de base e outro contendo 5 mg de prednisolona) foram mantidos em estabilidade no frigorífico ($5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$) durante 6 meses.

A estabilidade da goma oral foi avaliada, ao longo de 6 meses, através dos seguintes parâmetros: organoléuticos; físicos (massa e espessura) e de textura (dureza, adesividade); perfil de desagregação da formulação; doseamento da prednisolona e qualidade microbiológica. Estes parâmetros foram recolhidos em três pontos temporais: aos 0 meses (após preparação), aos 3 meses (tempo intermédio), e aos 6 meses (tempo final), no final do estudo.

Paralelamente, lotes de três formulações de goma oral (um de goma de base, outro contendo 5 mg de prednisolona e outro contendo 20 mg de prednisolona) foram deixados à temperatura ambiente para ver o que ocorria nestas condições, mesmo pensando à partida que estas não seriam as ideais.

4.7. Estudos de Aceitabilidade

Um dos objetivos deste trabalho de investigação é estudar a aceitabilidade de uma formulação de gomas orais de prednisolona, um medicamento de sabor amargo, e, por isso, difícil de administrar às crianças. A aceitabilidade de formulações orais inclui a avaliação da sua palatabilidade. Na impossibilidade de testar a palatabilidade da formulação com prednisolona, por motivos de segurança, optou-se por utilizar a cafeína (anidra) (CAS 58-08-2) (Acofarma, Espanha) como indicador do sabor amargo, tal como acontece na indústria alimentar [57].

Neste sentido foi desenhado um estudo composto por 4 amostras: água simples (amostra 1), solução de cafeína (amostra 2), base de goma oral simples (amostra 3) e base de goma oral com cafeína (amostra 4). A cafeína foi introduzida na solução e nas gomas orais na concentração usada para estudos sensoriais alimentares ($0,5 \text{ g L}^{-1}$) [43].

Numa primeira fase, foi dado a provar a todos os voluntários 5 ml de água simples e 5 ml de solução de cafeína na tentativa de perceber se a solução de cafeína era percebida como apresentando um sabor amargo, tal como descrito para a suspensão de prednisolona. As formulações foram disponibilizadas individualmente, mantidas na boca e de seguida cuspidas, sem engolir. Numa segunda fase, foi dado a provar a todos os voluntários uma base de goma oral simples e uma base de goma oral com cafeína para se poder concluir se, na comparação da solução líquida com a goma oral, obtemos melhorias de sabor. As formulações são disponibilizadas individualmente, mastigadas e de seguida cuspidas, sem engolir.

Todos os voluntários testaram todas as formulações de forma aleatória. Entre todas as provas houve intervalos de tempo uniformes, que devem ser suficientemente longos para permitir uma recuperação, mas não demasiado longos para os assuntos em teste não perderem o seu discernimento, como recomendado pela norma ISO 8586:2014 [43].

Foi recomendado que o voluntário bebesse cerca de 40 ml de água para lavar a boca e comesse um pouco de maçã para libertar o sabor entre a prova de cada formulação.

O protocolo do estudo foi submetido à Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior (processo n.º CE-UBI-Pj-2017-014) na forma de atualização do pedido de parecer já previamente emitido no trabalho anterior, merecendo parecer positivo (anexo 3).

Uma vez que não existem protocolos oficiais exigidos por farmacopeias ou agências reguladoras da atividade farmacêutica, foi desenvolvido um inquérito com base em protocolos de trabalhos anteriormente publicados por outros investigadores. Este inquérito é composto por uma escala hedónica de 5 pontos para avaliar os parâmetros sabor e sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma, no caso da solução líquida, e os parâmetros odor, textura, sabor e sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma, no caso da base de goma oral (anexo 2). O inquérito foi aplicado a 10 voluntários, entre membros da comunidade adulta de investigadores envolvidos no estudo e outros voluntários adultos, tal como recomendado pela norma ISO 8586:2014, na tentativa de avaliar o sucesso desta abordagem na redução da perceção do sabor amargo [43].

Os resultados do estudo de aceitabilidade foram avaliados calculando a média das pontuações atribuídas, a cada pergunta, por todos os voluntários e arredondando ao valor inteiro mais próximo de modo a permitir a sua relação com a avaliação qualitativa correspondente. Para se considerar que a goma oral apresenta uma boa aceitabilidade, foi definido como critério que mais de 50% das respostas obtidas, para todos os parâmetros, deveriam estar incluídas no grupo formado pelo conjunto de classes “3-nem bom nem mau” + “4-bom” + “5-muito bom”.

Este estudo não apresenta riscos relevantes porque todos os excipientes que compõem as formulações são aprovados para utilização na indústria alimentar e ambas as formulações serão deitadas fora depois de provar, não sendo deglutidas.

5. Resultados e Discussão

5.1. Otimização da formulação com base nos resultados anteriores

Uma vez que este projeto é a continuação de um trabalho já iniciado, a primeira tarefa pretendeu resolver as limitações identificadas na formulação desenvolvida na primeira fase do trabalho, particularmente as de carácter organolético identificadas no estudo de pré-avaliação da palatabilidade.

Na pré-avaliação da palatabilidade realizada no trabalho anteriormente desenvolvido foi referida a falta de sabor da formulação, facto que se poderá agravar com a adição da prednisolona. No sentido de ultrapassar esta limitação, e na impossibilidade de aumentar o teor do aromatizante utilizado devido à sua segurança, foi adicionado ácido cítrico às formulações selecionadas. O ácido cítrico apresenta propriedades antioxidantes,

acidificantes, aromatizantes, sequestradoras e reguladoras de acidez, o que leva à sua ampla utilização pela indústria alimentar e de bebidas. De um modo geral, preserva o sabor de bebidas e alimentos industrializados, regulando o pH, mascarando o gosto desagradável de alguns compostos, neutralizando o paladar doce e acidificando o sabor. O ácido cítrico é, da mesma forma, frequentemente usado em preparações farmacêuticas para ajustar o pH e intensificar o sabor frutado [58]. Assim, apesar das suas características ácidas, a adição deste excipiente foi equacionada para intensificar o sabor do aromatizante com vista à otimização do mascaramento do sabor amargo da prednisolona.

Para além da intensidade do sabor foi, ainda, identificada, através da pré-avaliação da palatabilidade, a falta de doçura da goma oral. Procedeu-se à comparação das duas concentrações de sorbitol anteriormente utilizadas na preparação das formulações selecionadas (7B - sem goma xantana e com 20% de sorbitol e 9A - com goma xantana e com 10% de sorbitol). As formulações que utilizavam uma concentração de 20% de sorbitol (7B) foram referidas como sendo mais doces comparativamente às formulações que utilizavam uma concentração de 10% de sorbitol, o que vai de encontro aos objetivos da otimização. Para além disso, a formulação com goma xantana (9A) apresentou maiores dificuldades na preparação, devido à sua elevada viscosidade que provocava o entupimento das seringas doseadoras, motivo pelo qual acabou por ser abandonada. Deste modo, ficou definido que o foco da otimização teria por base a formulação 7B.

Outro parâmetro organolético em que todos os investigadores concordaram foi no sabor bastante enjoativo das formulações aromatizadas com essência de banana, dado o elevado tamanho/massa das gomas orais. Este facto conduziu a uma comparação direta entre os dois aromatizantes anteriormente testados (aroma de banana e aroma de cereja). Neste sentido foi realizada uma avaliação preliminar da palatabilidade dentro do grupo de investigação, onde foram testadas formulações contendo ambos os aromas. Nesta, o aroma de cereja foi referido como tendo um maior potencial para mascarar sabores amargos, o que vai de encontro à bibliografia existente [59], e sendo menos enjoativo comparativamente ao aroma de banana, abandonando-se assim a essência de banana e passando a utilizar-se apenas essência de cereja.

No sentido de permitir a introdução de diferentes concentrações de fármaco doseados a partir de comprimidos (que inclui excipientes e, como tal, tem uma massa superior à da substância ativa isolada), a estratégia de introdução da prednisolona na formulação base passou a ser a de reduzir, em igual proporção, a quantidade de base (veículo), e diminuiu-se para 14% a percentagem de gelatina na formulação base.

O método de introdução do fármaco na formulação base utilizado no trabalho anterior consistia na “substituição” de uma quantidade de água pela quantidade de fármaco que se pretendia introduzir. Esta estratégia, apesar de facilmente aplicável aquando da introdução

de uma quantidade de fármaco correspondente a 5 mg por goma, torna-se um pouco mais difícil de aplicar durante o processo de introdução de uma quantidade de fármaco correspondente a 20 mg por goma. Neste é necessário adicionar uma quantidade superior de pó de comprimidos de prednisolona, logo retirar uma quantidade superior de água, ficando uma quantidade de pó muito elevada para dissolver numa quantidade tão pequena de água, o que torna a sua formulação difícil. Dado que se pretende que a fórmula se adapte facilmente à preparação de gomas de diferentes dosagens, adotou-se uma estratégia diferente: a introdução do pó na formulação foi compensada pela redução de gelatina na mesma proporção em vez da redução de água. Mais uma vez, durante a introdução de uma quantidade de pó de comprimidos de prednisolona correspondente a 5 mg, não houve qualquer problema mas, durante a introdução de uma quantidade de pó de comprimidos de prednisolona correspondente a 20 mg por goma, deparamo-nos com um novo problema. Como a quantidade de gelatina foi muito reduzida para possibilitar a incorporação dos 20 mg de prednisolona, a consistência da goma foi alterada e ficou agarrada aos moldes. Durante o processo de retirada das gomas dos moldes, elas partiram.

Na tentativa de ultrapassar este problema de formulação, adotou-se o método utilizado para formular supositórios, em que a quantidade de substância ativa que é necessária adicionar é retirada, na mesma proporção, a toda a formulação base. Contudo, ao aumentar a quantidade de prednisolona e reduzir a quantidade de aroma, iríamos reduzir grandemente o poder edulcorante da formulação. Nesse sentido, optou-se por manter a quantidade de aroma numa concentração fixa (1%) e considerar, como formulação base, apenas os restantes excipientes.

Apesar do último método adotado permitir formular gomas com características adequadas, eram notadas ainda algumas dificuldades de formulação, que levavam a uma grande quantidade de formulação desperdiçada. Através das experiências anteriores, concluiu-se que a redução de gelatina na formulação base poderia ser vantajosa no sentido de otimizar a quantidade de preparação. Assim, manteve-se a estratégia de reduzir, em igual proporção, a quantidade de fármaco introduzida à base, exceto o edulcorante que se mantém a 1%, e, ao mesmo tempo, diminuiu-se a percentagem de gelatina na formulação base. Testou-se a diminuição da percentagem de gelatina para 12%, o que deu origem a gomas bastante mais pegajosas e mais difíceis de desenformar. Em seguida, testou-se a diminuição da percentagem de gelatina para 14% da formulação base total, o que deu origem a gomas fáceis de formular e de desenformar, tendo sido selecionada como formulação final.

No sentido de garantir a homogeneidade das gomas qualquer que fosse a massa de comprimido introduzida, passou a tamisar-se o pó dos comprimidos de prednisolona a uma tenuousidade menor antes da sua adição à goma oral fundida. Apesar do fármaco ter sido tamisado recorrendo a um tamis de 180 μm , que é um tamis de presença obrigatória nos hospitais e farmácias comunitárias, não representando assim um problema para a preparação da formulação que é proposta neste trabalho, este não deixa de ser mais um passo, exigindo

assim mais material e mais tempo. A utilização do pó de prednisolona, em vez dos comprimidos, poderia facilitar a logística e diminuir o tempo dispendido. Contudo, os hospitais habitualmente preferem usar as especialidades farmacêuticas que já têm para diminuir a gestão de matérias-primas [60].

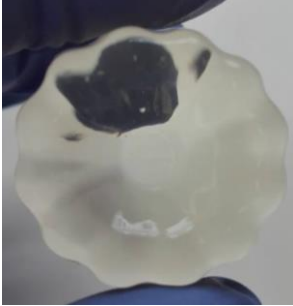
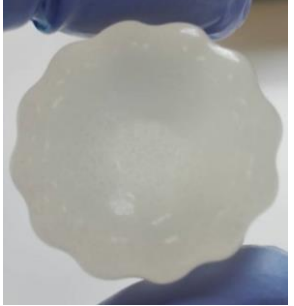
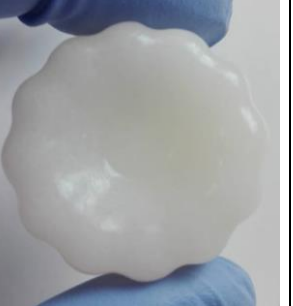
5.2. Caracterização da formulação otimizada

5.2.1. Caracterização tecnológica das formulações

5.2.1.1. Caracterização organolética, massa, espessura e diâmetro

As características organoléticas, massa, espessura e diâmetro da formulação base e das formulações contendo prednisolona observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação, encontram-se resumidas na tabela 3.

Tabela 4 - Características organoléticas, massa, espessura e diâmetro das formulações observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação (média de n = 30).

Formulação	Base	Formulação com 5 mg de prednisolona	Formulação com 20 mg de prednisolona
Imagem da formulação			
Cor	Amarela	Esbranquiçada	
Opacidade	Transparente	Opaca	
Homogeneidade	Homogênea	Homogênea (pó uniformemente distribuído)	
Odor	Cereja		
Consistência	Gomosa		
Espessura média (mm)	9,933	10,183	10,067
Massa média (g)	5,510	5,518	5,615
Diâmetro médio (cm)	2,700		

5.2.1.2. Análise da dureza

As gomas orais foram caracterizadas quanto à dureza num ensaio com uma sonda com configuração de agulha. A dureza foi determinada, em gramas, pela força máxima ($F_{\text{máx}}$) que a sonda do texturómetro exerceu sobre uma amostra após preparação. Quanto maior a dureza das formulações, maior a $F_{\text{máx}}$ [51].

A goma oral de prednisolona destina-se a ser mastigada antes de ser engolida, e por isso, analisaram-se as gomas orais no sentido de se obterem valores texturométricos objetivos e relacionáveis com parâmetros sensoriais. Assim, caracterizaram-se as formulações com prednisolona, quanto à sua dureza, por comparação com a respetiva formulação base. Os resultados do estudo da dureza em todas as formulações de ambos os lotes apresentam-se na figura 3.

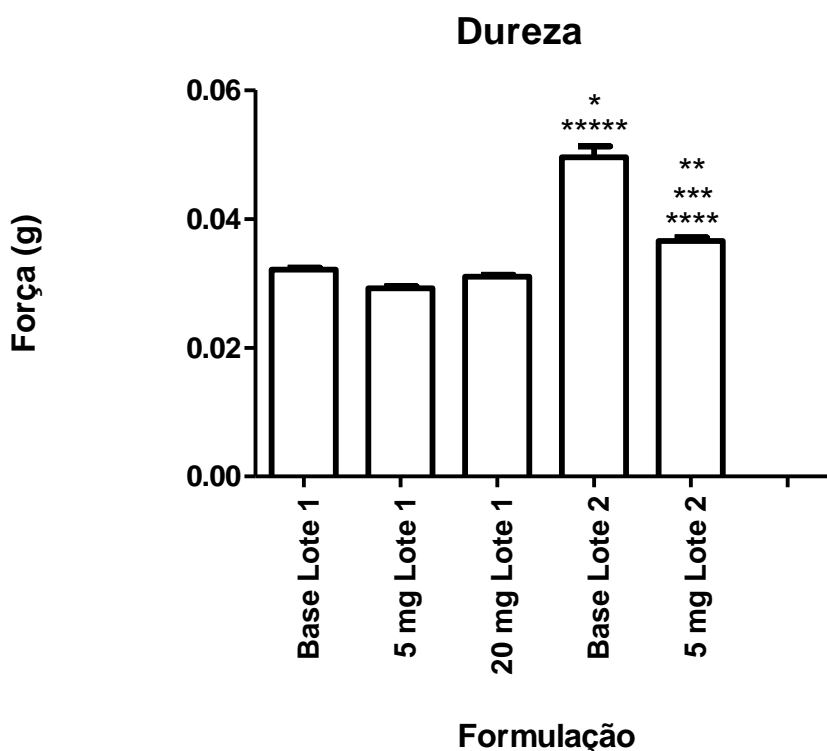


Figura 3 - Dureza, em gramas, das formulações (média de $n=3$ medições por formulação, em triplicado, e desvio padrão).

* mostra a diferença significativa entre Base Lote 1 e Base Lote 2 ($p<0.05$);

** mostra a diferença significativa entre 5 mg Lote 1 e 5 mg Lote 2 ($p<0.05$);

*** mostra a diferença significativa entre Base Lote 2 e 5 mg Lote 2 ($p<0.05$);

**** mostra a diferença significativa entre Base Lote 1 e 5 mg Lote 2 ($p<0.05$);

***** mostra a diferença significativa entre 5 mg Lote 1 e Base Lote 2 ($p<0.05$).

Na análise do lote 1, as gomas orais foram retiradas do frigorífico e deixadas à temperatura ambiente horas antes da análise texturométrica. Aqui pode comprovar-se que a adição de prednisolona não aumentou a dureza das formulações ($0,029 \pm 0,001$ g e $0,031 \pm 0,001$ g, 5 mg

e 20 mg, respetivamente), em comparação com a formulação base ($0,032 \pm 0,001$ g, base). Por outro lado, entre as duas formulações contendo prednisolona, a de maior concentração apresenta ligeiramente maior dureza ($0,029 \pm 0,001$ g e $0,031 \pm 0,001$ g, 5 mg e 20 mg, respetivamente), embora sem significado estatístico. Na análise do lote 2, as gomas foram retiradas do frigorífico e imediatamente analisadas. Com a análise deste lote (gomas nas mesmas condições) observou-se significativa diminuição da dureza com a adição da prednisolona ($0,050 \pm 0,005$ g e $0,036 \pm 0,002$ g, base e 5 mg, respetivamente).

Pode reparar-se que no segundo lote as durezas medidas foram superiores às do primeiro lote, o que pode dever-se ao facto das gomas terem sido analisadas logo após a sua retirada do frio. A diferença entre os valores de dureza de ambas as formulações é também maior visto que as formulações de base foram preparadas no dia anterior à sua análise e as formulações contendo 5 mg de prednisolona no próprio dia da análise, tendo as primeiras permanecido mais tempo no frio, o que pode ter influenciado este parâmetro. Em todos os casos, contudo, as gamas de dureza medidas relacionam-se com características organoléticas adequadas para a utilização.

Através da análise estatística, foram realizadas comparações entre o lote 1 e o lote 2 e entre as formulações base e as formulações contendo prednisolona 5 mg (para o lote 2, a formulação de 20 mg não foi preparada). A dureza de todas as formulações foi significativamente diferente em termos estatísticos (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$), exceto entre a Base Lote 1 e 5 mg Lote 1, o que vai exatamente de encontro às diferentes condições em que se encontravam as formulações na altura da sua leitura.

O facto de variações no tempo que mediou a retirada das formulações do frigorífico e a sua determinação no texturómetro terem dado origem a resultados diferentes, sublinha a importância da standardização destes tempos quando se fazem as determinações texturométricas, visto que pequenas variações de temperatura influenciam os resultados de forma significativa.

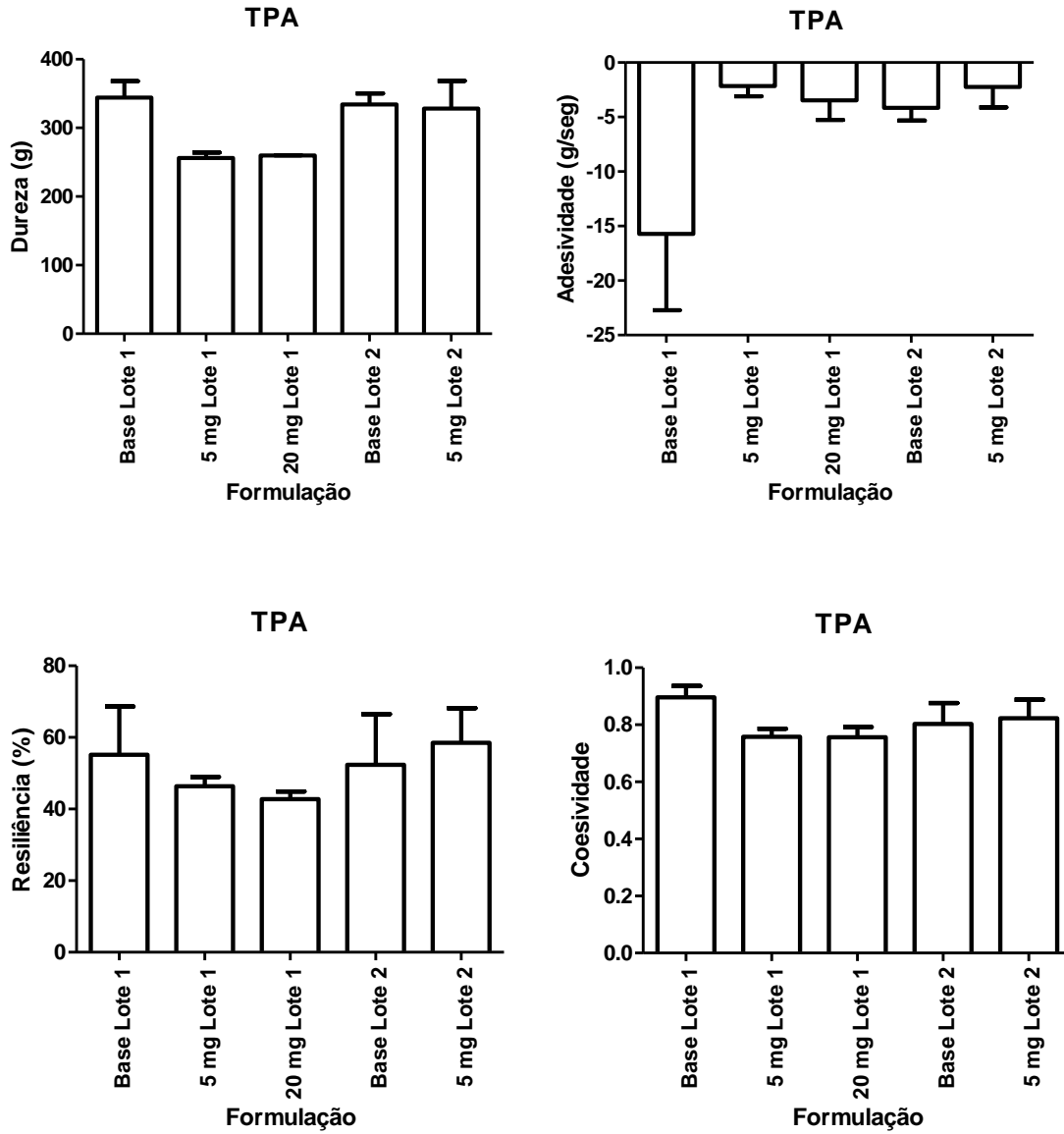
Como anteriormente mencionado, apesar destas diferenças objetivas, a gama de valores apresentados relaciona-se com características organoléticas adequadas para a utilização.

A otimização da formulação levou à preparação de gomas orais com uma dureza em muito inferior à medida no trabalho anterior para as formulações selecionadas (29g e 26g, 7B e 9A, respetivamente), o que se enquadra no perfil e público-alvo da formulação.

5.2.1.3. Análise do perfil de textura: Ensaio de dupla compressão

A formulação de base final e as suas formulações equivalentes contendo duas concentrações diferentes de prednisolona foram caracterizadas mais extensivamente num ensaio que simula a mastigação, através de dupla compressão. Neste ensaio foram avaliados, em todas as

formulações, os parâmetros obtidos através do TPA (dureza, adesividade, resiliência, coesividade, elasticidade e mastigabilidade), cujos resultados se encontram registrados na figura 4.



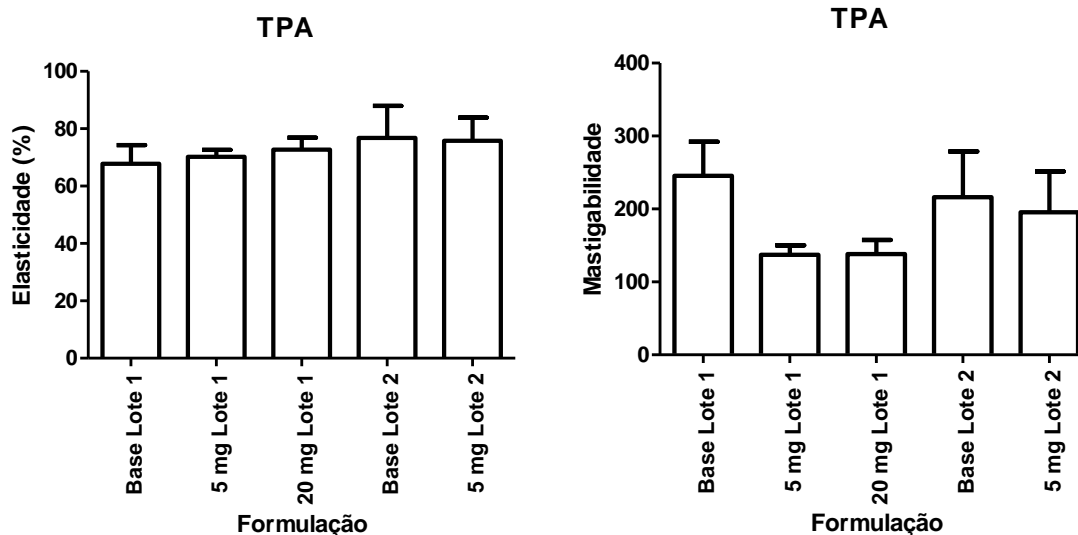


Figura 4 - Perfil da textura das formulações: Dureza, em g; Adesividade, em g/seg; Resiliência, em %; Coesividade; Elasticidade, em %; Mastigabilidade (média de n=3 medições por formulação e desvio padrão).

A dureza, em gramas, é definida como a força máxima exercida durante o ciclo da primeira compressão. Os valores de dureza obtidos, bem como o erro associado, são superiores quando comparados com o ensaio anterior de análise de dureza com uma compressão. Esta realidade pode explicar-se em virtude da metodologia ser simplesmente diferente da do outro ensaio, em que a agulha penetra a amostra num único ponto, enquanto que no TPA há uma compressão com maior diâmetro, através de uma agulha em cilindro com um diâmetro bastante superior. A média destes valores também é referente a uma determinação em 3 gomas diferentes enquanto que no método anterior a determinação é realizada em 3 gomas diferentes, com 3 pontos de cada goma. Contudo, na análise do lote 1 verifica-se a mesma ordem de dureza das formulações. A base apresenta uma dureza ligeiramente superior relativamente às formulações contendo prednisolona e há um aumento da dureza com o aumento da concentração de substância ativa ($344,066 \pm 41,724$ g, $256,043 \pm 13,968$ g e $259,747 \pm 0,383$ g, base, 5 mg e 20 mg), o que vai de encontro aos dados fornecidos pelo ensaio de análise de dureza anteriormente realizado. A análise do lote 2 ($334,077 \pm 27,624$ g e $328,276 \pm 56,961$ g, base e 5 mg, respetivamente) corrobora o facto de que a adição de prednisolona diminui a dureza das formulações, embora esta diferença não tenha revelado significado estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$). A ausência de “sensibilidade” nesta diferenciação de dureza entre a base e a formulação com prednisolona relativamente ao resultado da avaliação pelo método da agulha pode, uma vez mais, estar relacionada com o próprio método de avaliação já que o método do TPA apresenta os resultados obtidos com uma sonda de superfície diferente (larga superfície plana em vez de agulha que mede a dureza num ponto muito localizado). O TPA é um ensaio desenhado para ser mais destrutivo da formulação. Inclusivamente no método original são propostas sondas ainda mais largas que vão além dos limites da formulação o que

permite exercer forças na totalidade da formulação em teste. Estas alterações de metodologia têm, obviamente, implicações nos resultados obtidos. A caracterização das gomas no que respeita à dureza é, apesar disso, consistente entre os ensaios (TPA versus dureza).

A adesividade, em gramas/segundo, relaciona-se com o tempo de permanência da formulação no local de aplicação, representado o trabalho necessário para vencer as forças de tração entre a superfície da amostra e a superfície do êmbolo, ou seja, consiste na força total necessária para puxar o êmbolo de compressão a partir da goma. Os valores de adesividade das formulações de goma oral com e sem prednisolona são baixos o que indica o seu reduzido potencial para aderir à cavidade bucal e aos dentes, durante o processo de mastigação. Além disso, também pode indicar que as gomas têm baixo potencial para colar entre si dentro da embalagem de acondicionamento, caso sejam embaladas a granel e não de forma individualizada. Em ambos os lotes, a formulação de base possui uma maior adesividade, relativamente às formulações contendo prednisolona ($-15,728 \pm 12,103$ g/s, $-2,152 \pm 1,641$ g/s e $-3,479 \pm 3,097$ g/s, base, 5 mg e 20 mg) e ($-4,147 \pm 2,026$ g/s e $-2,232 \pm 3,275$ g/s, base e 5 mg, respetivamente), o que faz sentido dado a quantidade de pó adicionada. Entre as duas formulações contendo prednisolona, a de 20 mg apresentou um aparente maior potencial para aderir à cavidade bucal ($-2,15$ g/s e $-3,48$ g/s, 5 mg e 20 mg, respetivamente), apresentando, no entanto, valores muito semelhantes entre si e numa gama muito baixa. Não obstante se verificar uma aparente ordem decrescente de valores estas diferenças não têm significado estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$).

A resiliência, em percentagem, constitui a capacidade de uma amostra recuperar a sua forma, após sobre ela ter sido exercida uma força. Os valores de resiliência obtidos das formulações, em ambos os lotes, são semelhantes entre si ($55,2 \pm 23,3$ %, $46,4 \pm 4,5$ % e $42,8 \pm 3,6$ %, base, 5 mg e 20 mg) e ($52,4 \pm 24,4$ % e $58,5 \pm 16,8$ %, base e 5 mg, respetivamente), não apresentando diferenças estatísticas (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$).

Para todas as gomas observou-se que, após a primeira compressão, estas mantinham a sua estrutura geral intacta, sem fratura da estrutura, embora fosse notória alguma deformação por compactação. Após a segunda compressão, são obtidas resiliências na ordem dos 50%, que mostram que a goma ficou bastante afetada. Estes resultados demonstram que, nestas condições, as formulações exercem força contrária à compressão para recuperação da forma original, embora esta não seja completamente atingida, o que seria expectável visto que as gomas foram formuladas para serem facilmente mastigáveis (e não para serem gomas de mascar ou gomas elásticas).

A coesividade resulta da força exercida por ligações internas da goma e pode ser medida como a taxa à qual o material se desintegra sob ação mecânica, sendo que a resistência à tração é uma manifestação deste parâmetro. A medida da coesividade revela o comportamento da formulação face a uma segunda compressão relativamente aos parâmetros medidos na primeira compressão. Os valores de coesividade são apenas ligeiramente mais baixos nas formulações que contém prednisolona do que na formulação base ($0,896 \pm 0,070$, $0,758 \pm 0,049$ e $0,756 \pm 0,062$, base, 5 mg e 20 mg) e ($0,803 \pm 0,128$ e $0,823 \pm 0,113$, base e 5 mg, respetivamente), pois a adição do pó de prednisolona poderá ajudar a uma desintegração mais fácil. No entanto, os valores obtidos, em ambos os lotes, são muito semelhantes entre si, não apresentando diferenças estatísticas (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$). Estes valores são baixos, o que vai de encontro ao perfil alvo do produto, já que mostram que a goma oferece pouca resistência à mastigação (ação mecânica da mandíbula), o que é particularmente relevante atendendo à população alvo destas formulações.

A elasticidade está correlacionada com a resiliência, já que a elasticidade é um índice de quanto se recupera em altura, relativamente à inicial, depois da primeira compressão, e a resiliência, a força, em trabalho, exercida para recuperar a forma da goma. Os valores de elasticidade são semelhantes entre si ($67,8 \pm 19,7\%$, $70,2 \pm 4,1\%$ e $72,7 \pm 7,2\%$, base, 5 mg e 20 mg) e ($65,7 \pm 2,1\%$ e $75,8 \pm 11,4\%$, base e 5 mg, respetivamente), não apresentando também diferença estatística (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$), tal como os valores de resiliência ($55,2 \pm 23,3\%$, $46,4 \pm 4,5\%$ e $42,8 \pm 3,6\%$, base, 5 mg e 20 mg) e ($52,4 \pm 24,4\%$ e $58,5 \pm 16,8\%$, base e 5 mg, respetivamente). As gomas apesar de apresentarem elevada elasticidade, não têm capacidade para retornar à sua forma inicial após dois ciclos de compressão, daí que os valores de resiliência sejam mais baixos do que os da elasticidade.

Por outro lado, a elasticidade está relacionada com a coesividade. Se uma goma apresenta uma matriz mais coesa, é de esperar que a recuperação de altura entre a primeira e segunda compressão seja mais elevada, o que se comprova pelo facto da goma mais coesa (base) ser a menos elástica. Contudo, os valores de elasticidade obtidos para as formulações apresentam valores de desvio padrão elevados, e por isso a sua fiabilidade pode ser colocada em causa.

Sendo a mastigabilidade um parâmetro resultante do produto entre a dureza, coesividade e elasticidade, os resultados obtidos estão de acordo com o esperado. Relembrando a ordem de dureza de todas as formulações, em ambos os lotes ($344,066 \pm 41,724$ g, $256,043 \pm 13,968$ g e $259,747 \pm 0,383$ g, base, 5 mg e 20 mg) e ($334,077 \pm 27,624$ g e $328,276 \pm 56,961$ g, base e 5 mg, respetivamente), estas apresentam exatamente a mesma ordem de mastigabilidade das formulações ($245,541 \pm 80,831$, $137,201 \pm 22,217$ e $138,145 \pm 33,288$, base, 5 mg e 20 mg) e ($216,006 \pm 108,983$ e $195,602 \pm 79,226$, base e 5 mg, respetivamente). Assim pode assumir-se que quanto mais dura for a amostra, mais energia será requerida na sua mastigação. Apesar

desta tendência aparente, os resultados obtidos não apresentam diferenças significativas, quando comparados estatisticamente (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$).

Segundo os resultados supramencionados, as formulações com prednisolona possuem parâmetros textuométricos, regra geral, semelhantes às respectivas bases, apresentando-se conforme o perfil alvo de qualidade do produto. A maior diferença verifica-se na redução de dureza com a incorporação da prednisolona. Assim, a adição do pó de prednisolona permitiu obter gomas orais com menor dureza e adesividade, resiliência, coesividade e elasticidade semelhante, facilitando a sua mastigabilidade.

Contudo, como estas alterações não são relevantes, os resultados podem indicar que esta formulação tem potencial de aplicação interessante para outras substâncias, originando um produto com características textuométricas semelhantes.

Como verificado no ensaio da dureza, também no ensaio do TPA esta apresenta uma gama de valores inferior, comparativamente ao trabalho anterior. No entanto, para ambos os trabalhos, a dureza diminui com a adição do fármaco. A adesividade, resiliência, coesividade e elasticidade encontram-se dentro da mesma gama de valores observada para o trabalho anterior. Uma vez que está diretamente relacionada com a dureza, a mastigabilidade apresenta também valores inferiores.

5.2.1.4. Ensaio de desagregação

Tanto as formulações base como as que contém 5 mg de prednisolona apresentaram comportamentos semelhantes no ensaio de desagregação.

Para avaliar o comportamento das formulações o ensaio de desagregação foi realizado à temperatura corporal e à temperatura ambiente.

No ensaio de desagregação realizado a 37°C, dois minutos e meio após o início do ensaio, ambas as formulações perderam a sua estrutura. Trinta segundos depois, aos três minutos de ensaio, apenas eram visíveis resíduos da goma oral. Finalmente, três minutos e meio após o início do ensaio, as formulações encontravam-se totalmente dissolvidas no meio, não restando qualquer resíduo sobre a rede do aparelho de desagregação.

Pelo contrário, no ensaio de desagregação realizado à temperatura ambiente, 25°C ± 2°C, mesmo após duas horas de ensaio as gomas orais, apesar de visivelmente mais translúcidas, mantinham toda a sua estrutura não tendo sido desagregadas. A influência da temperatura na desagregação destas gomas é, pois, dramática e pode ser explicada pela sua composição e base em gelatina sendo um fator benéfico para a administração uma vez que indica que as gomas se mantêm íntegras durante o armazenamento (e mesmo quando mantidas em condições de temperatura ambiente) mas perdem estrutura com muita facilidade à temperatura corporal. Estes resultados também corroboram a facilidade de mastigação evidenciada pelo TPA.

5.2.1.5. Doseamento da substância ativa

Foi preparado um padrão a partir da substância pura de prednisolona a 0,05 mg/mL e construída uma reta de calibração com as respectivas concentrações de prednisolona: 0,001 mg/mL; 0,0025 mg/mL; 0,005 mg/mL; 0,01 mg/mL; 0,025 mg/mL; 0,05 mg/mL. Foi também realizado um varrimento para confirmação do seu pico máximo de absorção a 246 nm.

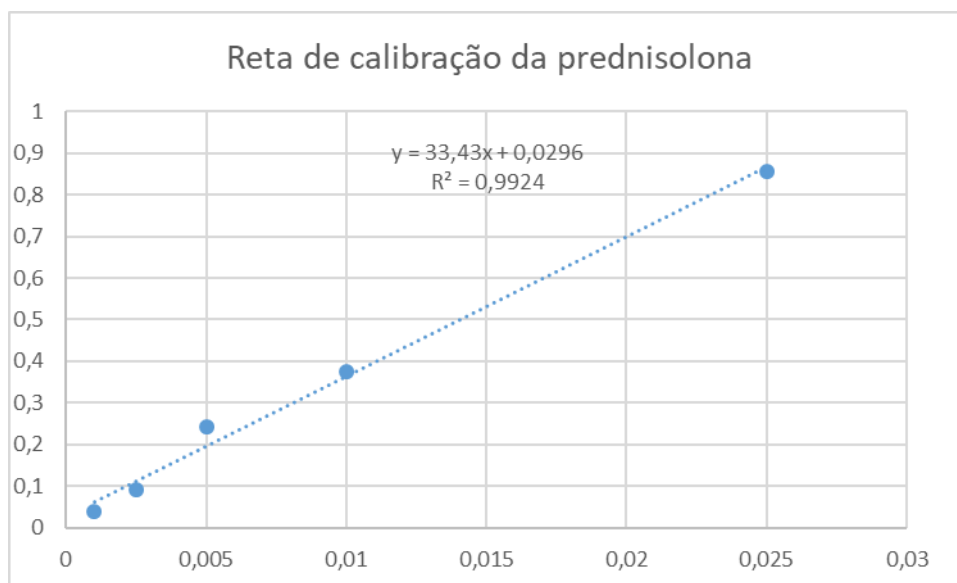


Figura 5 - Reta de calibração da prednisolona.

Para a realização do ensaio de doseamento, na fase de caracterização da formulação, as formulações foram trituradas, à temperatura ambiente, utilizando um almofariz de porcelana, dissolvidas em água e lida a sua absorvência a um comprimento de onda de 246 nm. Em todos os casos foi lida e deduzida a absorvência das bases respectivas para eliminar possíveis interferentes.

Tabela 5 - Teor de substância ativa (mg) obtido após o ensaio de doseamento.

Formulação	Goma contendo 5 mg	Goma contendo 20 mg
Teor de substância ativa (mg)	5,5	17,91
	4,27	17,00
	4,38	17,91
	4,62	17,36
	4,44	18,77
	4,33	18,13

De acordo com o ensaio “Uniformidade de teor das preparações apresentadas em formas farmacêuticas unitárias: Ensaio A” da Farmacopeia Portuguesa 9, a preparação satisfaz o mesmo se o teor individual de cada unidade estiver compreendido entre 85% (4,25 mg para a formulação contendo 5 mg ou 17 mg para a formulação contendo 20 mg) a 115% (5,75 mg para a formulação contendo 5 mg ou 23 mg para a formulação contendo 20 mg) do teor médio. Não satisfaz ao ensaio se o teor individual de mais de uma unidade se afastar destes limites ou se o teor individual de uma unidade se afastar dos limites de 75% (3,75 mg para a formulação contendo 5 mg ou 15 mg para a formulação contendo 20 mg) a 125% (6,25 mg para a formulação contendo 5 mg ou 25 mg para a formulação contendo 20 mg) do teor médio.

Como se pode comprovar pelos resultados demonstrados na tabela 5, os teores obtidos encontram-se dentro do intervalo de 85 a 115%. Pode então concluir-se que a preparação satisfaz o ensaio “Uniformidade de teor das preparações apresentadas em formas farmacêuticas unitárias: Ensaio A”.

Apesar de as gomas orais se encontrarem dentro dos limites impostos pelo ensaio de uniformidade de teor, o método utilizado para dissolver as gomas orais antes da sua leitura no espectrofotómetro (baseado no procedimento farmacopeico sugerido para os comprimidos) revelou-se um processo bastante moroso e pouco preciso. Uma vez que as gomas não desagregam facilmente à temperatura ambiente, a sua trituração manual origina uma mistura final que contém ainda resíduos de goma oral por dissolver, apesar de o fármaco poder ser extraído a partir da matriz. As dificuldades sentidas na realização deste procedimento conduziram à otimização do método, para efeitos do estudo de estabilidade.

5.2.2. Ensaio de eficácia dos conservantes

O ensaio de eficácia dos conservantes, “Efficacy of Antimicrobial Preservation” da Farmacopeia Europeia 8.0, permite analisar a capacidade da amostra para inibir o crescimento microbiano a partir de uma contaminação inicial artificial.

Por contagem das colónias obtidas de cada microrganismo nas placas correspondentes às diluições seriadas da suspensão calibrada, foi calculado o número de CFU/ml da mesma, e o correspondente número de CFU/ml na amostra (inóculo). Ao comparar este valor com a recomendação presente na norma (tabela 6), verificou-se que para todos os microrganismos, a concentração celular de cada microrganismo na amostra, no início do ensaio, foi validada, correspondendo a uma correta inoculação com os microrganismos.

Tabela 6 - Cálculo das UFC/ml na suspensão de trabalho e na amostra.

	Suspensão Calibrada UCF/ml	Inóculo na Amostra UCF/ml	Recomendação	Resultado
<i>S. aureus</i> ATCC6538	$7,40 \times 10^7$	$7,40 \times 10^5$	$10^5 - 10^6$	Validada
<i>P. aeruginosa</i> ATCC9027	$8,55 \times 10^7$	$8,55 \times 10^5$	$10^5 - 10^6$	Validada
<i>E. coli</i> ATCC8739	$1,27 \times 10^8$	$1,27 \times 10^6$	$10^5 - 10^6$	Validada
<i>C. albicans</i> ATCC10231	$6,85 \times 10^6$	$6,85 \times 10^4$	$10^4 - 10^5$	Validada
<i>A. brasiliensis</i> ATCC16404	$3,15 \times 10^6$	$3,15 \times 10^4$	$10^4 - 10^5$	Validada

Do ensaio de eficácia do neutralizante obtiveram-se os seguintes resultados:

Tabela 7 - Validação da eficácia do neutralizante.

Microorganismo	Massa (g)	UFC/ml AMOSTRA			UFC/ml CONTROLO			50% Controlo	
		R1	R2	Média	R1	R2	Média	UCF/ml	Resultado
<i>S. aureus</i> ATCC6538	1,023	117	122	120	143	151	147	74	Validada
<i>P. aeruginosa</i> ATCC9027	1,051	160	165	163	166	174	170	85	Validada
<i>E. coli</i> ATCC8739	0,943	185	192	189	124	130	127	64	Validada
<i>C. albicans</i> ATCC10231	0,965	185	173	179	109	117	113	57	Validada
<i>A. brasiliensis</i> ATCC16404	1,018	56	52	54	58	61	60	30	Validada

Pela análise da tabela 7, podemos concluir que o neutralizante não interfere com o crescimento microbiano, já que houve uma boa recuperação dos microrganismos (contagens superiores a metade do controlo).

Segundo os critérios da Farmacopeia Europeia para este tipo de formulação, é exigida uma redução logarítmica de 3 a partir da contagem bacteriana inicial até à análise dos 14 dias e daí em diante nenhum aumento até ao final do teste. Para os fungos, é exigida uma redução logarítmica de 1 na análise aos 14 dias e nenhum aumento até ao final do teste.

Tabela 8 - Critérios de redução logarítmica para preparações orais.

	Redução logarítmica	
	14 dias	28 dias
Bactérias	3	SA
Fungos	1	SA

Legenda: SA - sem aumento

Tabela 9 - Redução logarítmica da contaminação microbiana da goma oral.

Microrganismo	14 dias	28 dias
<i>S. aureus</i> ATCC6538	3,22	-0,48
<i>P. aeruginosa</i> ATCC9027	3,74	0,50
<i>E. coli</i> ATCC8739	2,72	0,66
<i>C. albicans</i> ATCC10231	0,41	-1,64
<i>A. brasiliensis</i> ATCC16404	0,73	1,32

Analisando a redução logarítmica da contaminação da amostra, verifica-se que esta não cumpre os requisitos preconizados na Farmacopeia Europeia.

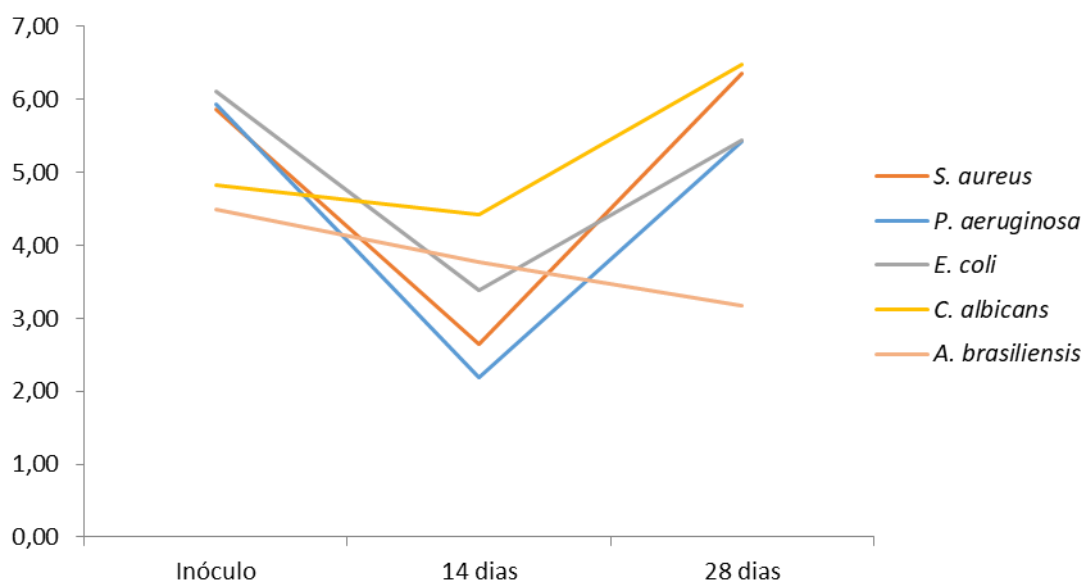


Figura 6 - Análise do crescimento microbiano ao longo de 28 dias por Challenge test.

Pelo gráfico (figura 6) é evidente o aumento, a partir dos 14 dias, da contaminação microbiana, o que põe em evidência a fraca capacidade conservante da formulação. Nos primeiros 14 dias, a formulação ainda consegue uma ligeira redução da contaminação microbiana, provavelmente devido à capacidade conservante do sorbitol que se encontra na formulação final em concentração próxima de 20%, mas, daí para a frente, esta capacidade é perdida e o número de microorganismos aumenta consideravelmente.

O teste farmacopeico vem confirmar a falta de capacidade da formulação para resistir à contaminação por estes microrganismos e indica a eventual necessidade de conservantes ativos na formulação. Esta não tinha sido uma estratégia inicialmente considerada visto que,

para além da formulação conter sorbitol em concentração considerável, se apresenta na forma sólida e o seu prazo de utilização, enquanto medicamento manipulado, não necessita de ser longo. É habitual a dispensa de medicamentos manipulados com 7 dias de prazo de utilização, o que indica que a não conformidade com o *Challenge test* não constitui um impedimento. Contudo, a introdução de conservantes na formulação pode promover uma melhoria da sua conservação e contribuir para o estabelecimento de um prazo de utilização mais longo.

5.3. Estudos de Estabilidade

Os estudos de estabilidade são um passo fundamental no desenvolvimento de uma nova formulação. No presente trabalho, foram avaliados diversos parâmetros de estabilidade das gomas orais de prednisolona: características organolépticas, físicas (massa e espessura) e de textura (dureza, adesividade), perfil de desagregação da formulação, doseamento da prednisolona e qualidade microbiológica.

As formulações em estudo foram armazenadas no frigorífico, a uma temperatura entre 5 a 8°C, e avaliadas em três momentos distintos ao longo de 6 meses.

Os estudos de estabilidade das formulações armazenadas à temperatura ambiente não foram considerados, porque se observou que as preparações do lote contaminaram quando mantidas à temperatura ambiente, o que aliás, é corroborado pelos resultados do teste de desafio de conservantes. Os resultados apresentados correspondem apenas ao estudo do lote 2, conservado no frigorífico. Este facto faz-nos perceber logo à partida a importância de conservar a formulação desenvolvida no frio.

5.3.1. Caracterização tecnológica das formulações ao longo do tempo

5.3.1.1. Caracterização organoléptica, massa, espessura e diâmetro ao longo do tempo

Este estudo teve por base a avaliação das características organolépticas, massa, espessura e diâmetro das formulações armazenadas no frigorífico. O estudo teve a duração de 6 meses, sendo o intervalo entre cada análise de 3 meses.

Foram analisados lotes de duas formulações, uma formulação base e outra com prednisolona doseada a 5 mg que é a dosagem mais utilizada. A análise destes lotes foi feita logo após a sua preparação (T0, tempo zero), 3 meses depois (T3, tempo intermédio) e 6 meses após a preparação (T6, tempo final). As gomas orais foram mantidas a uma temperatura de 5°C ± 3°C durante o tempo de estudo.

Tabela 10 - Características organoléticas, espessura e diâmetro ao longo do tempo.

Formulação	Base			Formulação com 5 mg de prednisolona		
	T0 (n=24)	T3 (n=21)	T6 (n=11)	T0 (n=30)	T3 (n=27)	T6 (n=17)
Tempo de análise						
Cor	Amarela	Mantém	Mantém	Esbranquiçada	Mantém	Mantém
Opacidade	Transparente	Mantém	Mantém	Opaca	Mantém	Mantém
Homogeneidade	Homogénea			Homogénea (pó uniformemente distribuído)		
Odor	Cereja	Mantém	Mantém	Cereja	Mantém	Mantém
Consistência	Gomosa	Mantém	Mantém	Gomosa	Mantém	Mantém
Espessura média (mm)	9,645	Mantém	Mantém	10,053	Mantém	Mantém
Diâmetro médio (cm)	2,700	Mantém	Mantém	2,700	Mantém	Mantém

Tabela 11 - Massa média das formulações ao longo do tempo.

Formulação	Base	Formulação com 5 mg de prednisolona
Massa média (g) - T0	5,210 (n=24)	5,375 (n=30)
Massa média (g) - T3	5,010 (n=21)	5,231 (n=27)
Massa média (g) - T6	4,835 (n=11)	5,193 (n=17)

Conforme se apresenta nas tabelas 10 e 11, não houve alteração das características organoléticas, da espessura e do diâmetro ao longo do tempo de estudo. Apenas se verificou alterações da massa média, que diminuiu para ambas as formulações. Este facto deve-se provavelmente à perda de água da formulação.

5.3.1.2. Análise da dureza ao longo do tempo

Este estudo teve por base a análise da dureza das formulações armazenadas no frigorífico em três momentos distintos, ao longo de 6 meses.

Foram analisados lotes de duas formulações, uma formulação base e outra com prednisolona. A análise destes lotes foi feita logo após a sua preparação (T0, tempo zero), 3 meses depois (T3, tempo intermédio) e 6 meses após a preparação (T6, tempo final). As gomas orais foram mantidas a uma temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante o tempo de estudo.

Efetou-se uma análise da dureza das gomas orais armazenadas no frigorífico 3 meses após a sua preparação ($0,063 \pm 0,005$ g e $0,049 \pm 0,002$ g, base e 5 mg, respetivamente). Terminado o tempo de estudo, ou seja, 6 meses após a sua preparação, foi novamente analisada a dureza ($0,063 \pm 0,003$ g e $0,053 \pm 0,004$ g, base e 5 mg, respetivamente). Em ambos os testes foi utilizada a mesma sonda em forma de agulha e todos os parâmetros, como sejam a distância de penetração, as velocidades pré-teste, teste e pós-teste e o *trigger force*, mantidos iguais aos utilizados após preparação. O tempo entre a retirada do frigorífico e a

análise das formulações foi sempre o mesmo (30 minutos-60 minutos). Os resultados do estudo da dureza na formulação de base e formulação contendo 5 mg de prednisolona apresentam-se na figura 7.

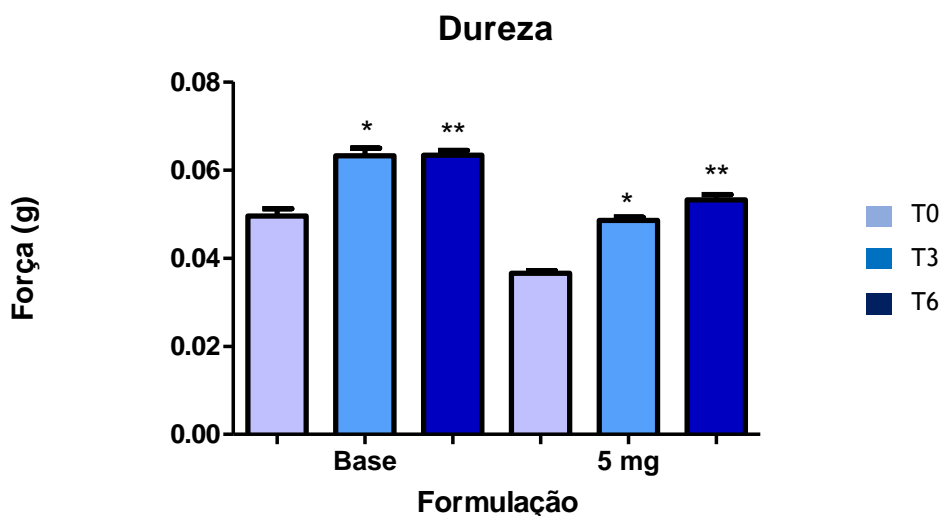


Figura 7 - Dureza, em gramas, das formulações (média de n=3 medições por formulação, em triplicado - 3 gomas, e desvio padrão) ao longo do tempo.

* mostra a diferença significativa entre o T0 e T3 ($p < 0.05$);

** mostra a diferença significativa entre o T0 e T6 ($p < 0.05$)

Através da análise do gráfico (figura 7), verifica-se que a dureza aumenta ao longo do tempo para ambas as formulações em estudo. A dureza de ambas as formulações ao longo dos 6 meses foi significativamente diferente em termos estatísticos (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$) entre o T0 e o T3 e entre o T0 e o T6, mas não entre o T3 e o T6. Estes resultados fazem sentido, uma vez que já tínhamos observado, que a massa média diminuía ao longo do tempo, devido à perda de água da formulação. Se a formulação perde água, fica mais dura.

Por outro lado, torna-se evidente a diminuição da dureza com a adição da prednisolona, uma vez que, em todos os tempos, a formulação base apresenta uma dureza superior à formulação com fármaco.

5.3.1.3. Análise do perfil de textura ao longo do tempo

Este estudo teve por base a análise do perfil de textura das formulações armazenadas no frigorífico em três momentos distintos. O estudo teve a duração de 6 meses, sendo o intervalo entre cada análise de 3 meses.

As condições de teste foram mantidas inalteradas e utilizada a mesma sonda em forma de cilindro com 10 mm de diâmetro. Foram avaliados os mesmos parâmetros, cujos resultados se encontram na figura 8.

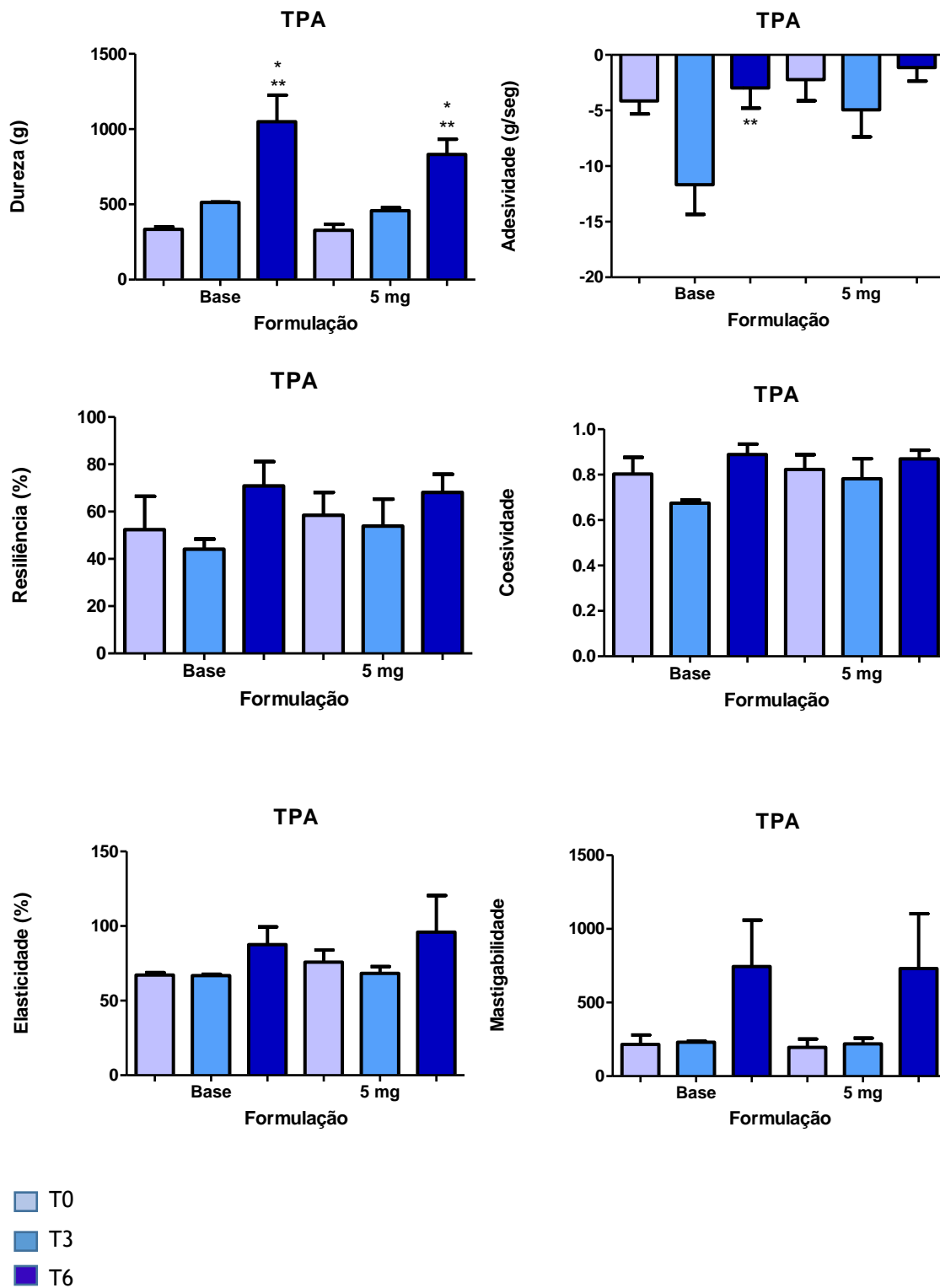


Figura 8 - Perfil da textura das formulações: Dureza, em g; Adesividade, em g/seg; Resiliência, em %; Coesividade; Elasticidade, em %; Mastigabilidade (média de n=3 medições por formulação e desvio padrão) ao longo do tempo.

* mostra a diferença significativa entre o T0 e T6 ($p < 0.05$);

** mostra a diferença significativa entre o T3 e T6 ($p < 0.05$)

Através da análise da dureza ao tempo intermédio foram obtidos os seguintes valores: $512,930 \pm 3,810$ g e $457,958 \pm 34,515$ g, base e 5 mg, respetivamente. Através da análise da dureza ao tempo final foram obtidos os seguintes valores: $1049,993 \pm 304,645$ g e $831,529 \pm 176,429$ g, base e 5 mg, respetivamente.

Pela análise do gráfico da dureza, comprova-se que a dureza aumenta ao longo do tempo, para ambas as formulações em estudo. O que já tinha também sido confirmação através de outra metodologia (ver secção 5.3.2.1). A dureza das duas formulações ao longo dos 6 meses foi significativamente diferente em termos estatísticos (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$) entre o T0 e o T6 e entre o T3 e o T6, mas não entre o T0 e o T3. Contudo, para todos os tempos, é mantida a mesma ordem de dureza entre a formulação base e a formulação com fármaco confirmando, uma vez mais, a diminuição da dureza com a adição da prednisolona.

Através da análise da adesividade ao tempo intermédio foram obtidos os seguintes valores: $-11,676 \pm 4,606$ g/s e $-4,948 \pm 4,214$ g/s, base e 5 mg, respetivamente. Através da análise da adesividade ao tempo final foram obtidos os seguintes valores: $-2,974 \pm 3,152$ g/s e $-1,141 \pm 1,720$ g/s, base e 5 mg, respetivamente.

No geral, este parâmetro revelou variabilidade demasiado elevada nas determinações pelo que a análise dos resultados obtidos deve ser cautelosa. A variabilidade pode estar relacionada com ligeiros destacamentos da formulação da base do aparelho durante a determinação que possam não ter sido percecionados pelo operador ou eventualmente por diferenças reais entre gomas do mesmo lote (já que em cada goma se processa apenas uma determinação, o que pode indicar a necessidade de prever um número de gomas para análise, mais aumentado em estudos futuros. Também o facto de o método TPA proposto pelo equipamento utilizar uma sonda larga que vai além das dimensões da formulação (em vez da análise numa porção limitada da superfície) poderá ter tido influencia em termos de exequibilidade de adaptação do método para este parâmetro. Tal como anteriormente descrito este parâmetro é indicativo de propriedades de potencial adesividade aos dentes/mucosa ou de adesividade entre formulações na embalagem.

Os resultados obtidos indicam uma tendência para manutenção da ordem de adesividade entre a formulação base e a formulação com fármaco em todos os tempos, comprovando que a formulação base possui uma maior adesividade, comparativamente às formulações contendo prednisolona, tal como tinha sido concluído na análise ao tempo zero.

Através da análise da resiliência ao tempo intermédio foram obtidos os seguintes valores: $44,2 \pm 7,3$ % e $53,8 \pm 19,8$ %, base e 5 mg, respetivamente. Através da análise da resiliência ao tempo final foram obtidos os seguintes valores: $70,9 \pm 17,8$ % e $68,2 \pm 13,2$ %, base e 5 mg, respetivamente.

A resiliência diminuiu desde a sua preparação até aos 3 meses e, daí em diante, aumentou até ao final do estudo, para ambas as formulações em estabilidade, sem significado

estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$) entre todos os tempos. Contudo, tal como na análise inicial, em todos os tempos foram obtidos valores de resiliência muito semelhantes entre si para ambas as formulações. Esses valores, na ordem dos 50%, mostram que a goma não recupera completamente a sua forma.

Através da análise da coesividade ao tempo intermédio foram obtidos os seguintes valores: $0,675 \pm 0,024$ e $0,782 \pm 0,153$, base e 5 mg, respetivamente. Através da análise da coesividade ao tempo final foram obtidos os seguintes valores: $0,889 \pm 0,079$ e $0,869 \pm 0,066$, base e 5 mg, respetivamente.

A coesividade diminuiu desde a sua preparação até aos 3 meses e, daí em diante, aumentou até ao final do estudo, para ambas as formulações em estabilidade, sem significado estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$) entre todos os tempos. No entanto, os valores de coesividade obtidos para ambas as formulações são muito semelhantes entre si, em todos os tempos. Tal como visto na análise inicial, estes valores permanecem baixos, o que mostra que a goma continua a oferecer pouca resistência à mastigação.

Através da análise da elasticidade ao tempo intermédio foram obtidos os seguintes valores: $66,8 \pm 1,6 \%$ e $68,4 \pm 6,3 \%$, base e 5 mg, respetivamente. Através da análise da elasticidade ao tempo final foram obtidos os seguintes valores: $87,6 \pm 16,7 \%$ e $95,9 \pm 34,7 \%$, base e 5 mg, respetivamente.

A elasticidade diminuiu desde a sua preparação até aos 3 meses e, daí em diante, aumentou até ao final do estudo, para ambas as formulações em estabilidade, contudo, sem significado estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$) entre todos os tempos. No entanto, em todos os tempos, foi mantida a mesma ordem de elasticidade entre a formulação base e a formulação com fármaco, apresentando a formulação base menor elasticidade, comparativamente à formulação contendo prednisolona. Os valores de elasticidade obtidos para ambas as formulações são muito semelhantes entre si, em todos os tempos. Indo de encontro ao observado na análise ao tempo zero, os valores de resiliência continuam mais baixos do que os valores de elasticidade, o que significa que as gomas não têm capacidade para retornar à sua forma inicial após dois ciclos de compressão.

Através da análise da mastigabilidade ao tempo intermédio foram obtidos os seguintes valores: $231,143 \pm 12,584$ e $219,226 \pm 54,421$, base e 5 mg, respetivamente. Através da análise da mastigabilidade ao tempo final foram obtidos os seguintes valores: $744,555 \pm 444,797$ e $730,765 \pm 527,097$, base e 5 mg, respetivamente.

A mastigabilidade aumenta ao longo do tempo, para ambas as formulações em estudo, sem significado estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$) entre todos os tempos, o que pode ser devido ao elevado desvio-padrão encontrado no T6. Contudo, para todos os tempos, foi mantida a mesma ordem de mastigabilidade entre a

formulação base e a formulação com fármaco, apresentando a formulação base maiores valores de mastigabilidade, comparativamente à formulação contendo prednisolona.

Relembrando a ordem de dureza de ambas as formulações, estas apresentam exatamente a mesma ordem de mastigabilidade. Assim, tal como visto anteriormente, pode assumir-se que, quanto mais dura for a amostra, mais energia será requerida na sua mastigação.

Tendo em conta os resultados apresentados, tanto as formulações base como as formulações com prednisolona mantiverem, regra geral, os parâmetros textuométricos ao longo do tempo.

Assim, continuamos a ter gomas orais contendo prednisolona com menor dureza e adesividade e resiliência, coesividade e elasticidade semelhante, facilitando a sua mastigabilidade.

5.3.1.4. Ensaio de desagregação ao longo do tempo

Este estudo teve por base a avaliação da desagregação das formulações armazenadas no frigorífico em três momentos distintos. O estudo teve a duração de 6 meses, sendo o intervalo entre cada análise de 3 meses.

Foram analisados lotes de duas formulações, uma formulação base e outra com prednisolona. A análise destes lotes foi feita logo após a sua preparação (T0, tempo zero), 3 meses depois (T3, tempo intermédio) e 6 meses após a preparação (T6, tempo final). As gomas orais foram mantidas a uma temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante o tempo de estudo.

A avaliação da desagregação nos estudos de estabilidade foi realizada a 37°C (temperatura corporal) e as gomas orais foram observadas relativamente à perda de estrutura até à dissolução completa no meio, sem qualquer visualização de resíduo.

Tabela 12 - Avaliação da desagregação das formulações ao longo do tempo.

Formulação	Base			Formulação com 5 mg de prednisolona		
	T0	T3	T6	T0	T3	T6
Tempo de análise						
Perda de estrutura	2,5 min.	3,5 min.	4 min. e 50 s	2,5 min.	3,5 min.	4 min. e 50 s
Resíduos visíveis	3 min.	4,5 min.	6 min. e 20 s	3 min.	4,5 min.	5 min. e 50 s
Dissolução completa	3,5 min.	6 min.	7,5 min.	3,5 min.	5 min.	7 min.

No ensaio ao tempo intermédio, três minutos e meio após o início do mesmo, ambas as formulações em teste perderam a sua estrutura. Um minuto depois, aos quatro minutos e meio de ensaio, apenas eram visíveis resíduos da goma oral. Finalmente, cinco minutos após o início do ensaio, a formulação contendo 5 mg de prednisolona encontrava-se totalmente dissolvida no meio, e um minuto depois, seis minutos após o início do ensaio, a formulação

base encontrava-se também totalmente dissolvida no meio, não restando qualquer resíduo sobre a rede do aparelho de desagregação.

No ensaio de desagregação realizado ao tempo zero ambas as formulações em estudo apresentaram comportamentos semelhantes (perda de estrutura em menos de 3 minutos), enquanto que neste ensaio foi notada uma ligeira diferença entre as formulações base e as formulações contendo 5 mg de prednisolona. Observou-se que algumas das formulações de base colaram-se aos discos utilizados no aparelho para impedir a subida das formulações e, posteriormente, estas mesmas formulações soltaram-se dos discos e colaram-se à rede do cesto.

Em T6, quatro minutos e cinquenta segundos após o início do mesmo, ambas as formulações em teste perderam a sua estrutura. Um minuto depois, aos cinco minutos e cinquenta segundos de ensaio, nos copos que continham gomas com 5 mg de prednisolona apenas eram visíveis resíduos da goma oral. Meio minuto depois, aos seis minutos e vinte segundos de ensaio, também nos copos que continham gomas de base eram visíveis apenas resíduos da goma oral. Finalmente, sete minutos após o início do ensaio, a formulação contendo 5 mg de prednisolona encontrava-se totalmente dissolvida no meio, e meio minuto depois, sete minutos e meio após o início do ensaio, a formulação base encontrava-se também totalmente dissolvida no meio, não restando qualquer resíduo sobre a rede do aparelho de desagregação. Tal como aconteceu na avaliação ao tempo intermédio, uma goma contendo 5 mg de prednisolona aderiu aos discos utilizados no aparelho para impedir a subida das formulações e apenas aos oito minutos e meio de ensaio se desagregou completamente. Também uma goma de formulação base aderiu a estes discos, apenas se desagregando na totalidade aos doze minutos e meio de ensaio.

O facto de as formulações de base aderirem mais aos discos do que as formulações contendo prednisolona faz sentido, uma vez que, na análise textuométrica destas formulações, concluímos que a formulação de base possuía uma maior adesividade, relativamente às formulações contendo prednisolona. Na análise textuométrica, percebemos também que ocorria uma diminuição da dureza com a adição da prednisolona, ou seja, as formulações de base apresentam uma maior dureza comparativamente às formulações com fármaco, demorando por isso mais tempo a desagregar.

Assim pode concluir-se que o tempo necessário para as gomas orais se dissolverem completamente foi aumentando ao longo do tempo, não constituindo, no entanto, um problema uma vez que as gomas orais continuam a desagregar-se facilmente. Em todos os tempos de análise as gomas perderam a estrutura inicial em menos de 5 minutos.

5.3.1.5. Doseamento da substância ativa ao longo do tempo

Este estudo teve por base o doseamento da substância ativa das formulações armazenadas no frigorífico em três momentos distintos. O estudo teve a duração de 6 meses, sendo o intervalo entre cada análise de 3 meses.

Foram analisados lotes de duas formulações, uma formulação base e outra com prednisolona. A análise destes lotes foi feita logo após a sua preparação (T0, tempo zero), 3 meses depois (T3, tempo intermédio) e 6 meses após a preparação (T6, tempo final). As gomas orais foram mantidas a uma temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante o tempo de estudo.

Foram preparados novos padrões e utilizadas novas retas de calibração em cada tempo de análise.

Devido às limitações apresentadas no método anteriormente utilizado para doseamento e aplicado à uniformidade de teor, nos ensaios de doseamento realizados aos tempos intermédio e final, o doseamento da substância ativa foi realizado no contexto do ensaio de desagregação, medindo a absorvência das formulações a 246 nm após a realização do ensaio de desagregação (com dissolução completa das formulações no meio), dada a sua semelhança com o ambiente fisiológico da mastigação. No ensaio realizado ao tempo zero, utilizou-se um $n=6$ (n adaptado para estudo de uniformidade de teor). Nos ensaios de doseamento realizados em T3 e T6 o número de gomas testadas foi diminuído para 3, para que os estudos pudessem prosseguir com o mesmo lote.

Em cada copo do aparelho foram colocadas três gomas contendo 5 mg de prednisolona, o que perfaz um teor de substância ativa de 15 mg de prednisolona por copo, e um volume de líquido de desagregação de 700 ml. Em todos os casos foi lida e deduzida a absorvência das bases respetivas para eliminar possíveis interferentes. O valor foi confrontado com o valor teórico e foi assumido como critério de aceitação o mesmo critério estabelecido pela Farmacopeia Portuguesa para a uniformidade de teor.

Tabela 13 - Teor de substância ativa (média de $n=3$ medições) obtidas após o ensaio de doseamento ao longo do tempo.

	Teor de substância ativa ao T3 (mg)	Teor de substância ativa ao T6 (mg)
3 gomas de 5 mg em 700 mL	15,095	14,538
Valor estimado por cada goma	5,032	4,846

Como se pode comprovar pelos resultados apresentados na tabela 13, os teores obtidos encontram-se dentro do limite de 85 a 115% do valor teórico de substância ativa. Conclui-se que as preparações mantêm o teor de substancia ativa expectável, ao longo de todo o tempo de estudo, tal como no tempo zero.

5.3.2. Qualidade microbiológica ao longo do tempo

Este estudo teve por base a avaliação da qualidade microbiológica das formulações armazenadas no frigorífico em três momentos distintos, ao longo de 6 meses.

Foram analisados lotes de duas formulações, uma formulação base e outra com prednisolona. A análise destes lotes foi feita 3 meses após a sua preparação (T3, tempo intermédio) e 6 meses após a preparação (T6, tempo final). As gomas orais foram mantidas a uma temperatura de $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ durante o tempo de estudo.

Uma vez que a formulação estudada é uma preparação sólida, optou-se por efetuar duas adaptações. Uma foi triturar as gomas orais, com recurso a um bisturi estéril, e outra foi aquecer as gomas orais, a 37°C durante 60 minutos.

Terminados os períodos de tempo necessários para o crescimento dos microorganismos, as placas foram retiradas da estufa e feita a contagem dos mesmos, cujos resultados se apresentam nas tabelas 14 e 15.

Tabela 14 - Resultados da qualidade microbiológica aos 3 meses.

	Base triturada	Fármaco triturado	Base aquecida	Fármaco aquecido
Aeróbios totais	5 UFC/g	10 UFC/g	0 UFC/g	860 UFC/g
Fungos	10 UFC/g	0 UFC/g	50 UFC/g	20 UFC/g

Tabela 15 - Resultados da qualidade microbiológica aos 6 meses.

	Base triturada	Fármaco triturado	Base aquecida	Fármaco aquecido
Aeróbios totais	0 UFC/g	140 UFC/g	15 UFC/g	115 UFC/g
Fungos	0 UFC/g	0 UFC/g	0 UFC/g	0 UFC/g

Segundo a monografia da Farmacopeia Portuguesa 9 "Qualidade microbiológica das preparações farmacêuticas" [52, 61], os limites admitidos para formas farmacêuticas orais não aquosas são de 10^3 UFC/g de aeróbios totais e 10^2 UFC/g de fungos. Segundo a mesma monografia, são aceitáveis contagens até 2 vezes os limites apresentados (por exemplo 2×10^2 UFC/g para fungos). Assim, concluímos que os resultados da goma triturada e da goma aquecida estão conformes para formas farmacêuticas orais não aquosas, dado que se encontram dentro dos limites admitidos para esta forma farmacêutica. Contudo, não obstante a goma ser uma forma farmacêutica sólida, a sua composição contém água. Deste modo, foram comparados os resultados obtidos com as especificações das formas farmacêuticas orais aquosas (2×10^2 UFC/g de aeróbios totais e 2×10^1 UFC/g de fungos). As gomas analisadas aos 6 meses cumprem estes critérios mais apertados de qualidade microbiológica. Contudo, verifica-se que os resultados obtidos, aos 3 meses de análise, para contagem de aeróbios totais, se encontrariam fora deste limite. Embora se pudesse ter tratado de um resultado pontual (visto que não foi corroborado com a análise posterior) fica sublinhada a necessidade

de adição de um conservante seguro para pediatria de modo a garantir a segurança microbiológica da utilização deste medicamento.

5.3.3. Considerações finais sobre a estabilidade

As características organolépticas, a espessura e o diâmetro não se modificaram durante o tempo de estudo, ao contrário da massa média que diminuiu, devido à perda de água da formulação.

Através da análise texturométrica verificou-se uma diminuição da dureza, com a adição da prednisolona, mantendo todos os parâmetros estudados ao longo do tempo. Analisando os resultados relativos ao doseamento da substância ativa, pode-se verificar que a dosagem da goma não se altera ao longo do tempo de estudo.

Os resultados da desagregação permitiram verificar que, apesar do aumento do tempo de desagregação, este não constituiu qualquer problema, dado que a goma oral continua a desagregar-se facilmente. Por último, os resultados da qualidade microbiológica encontram-se dentro dos limites admitidos para formas farmacêuticas orais não aquosas.

Os resultados dos estudos de estabilidade revelaram uma formulação de goma oral de prednisolona estável, com pequenas oscilações ao longo do tempo de análise. Assim, e visto que nenhum produto é indeterminadamente estável, podemos concluir que as gomas orais de prednisolona mantêm a estabilidade ao longo do seu prazo de utilização.

5.4. Estudos de Aceitabilidade

Apesar de a EMA preconizar que os estudos de aceitabilidade devem ser realizados no público-alvo, ou seja, em crianças, no âmbito deste estudo de desenvolvimento optou-se por realizar o estudo preliminar em adultos. Inicialmente foi projetado um estudo da palatabilidade das gomas base em crianças e um estudo da palatabilidade das gomas contendo prednisolona em doentes que já estavam submetidos à terapêutica com esta substância ativa. Contudo, tendo em conta os constrangimentos de adaptação às questões regulamentares associadas ao Regulamento Geral da Proteção de Dados, optou-se por simplificar o estudo, não recorrendo a doentes nem crianças. O estudo foi adaptado para medir palatabilidade das gomas usando cafeína em substituição da prednisolona, por esta ser uma estratégia preconizada na indústria alimentar para avaliação do sabor amargo em painéis sensoriais. De acordo com a norma ISO 8586:2014, a cafeína é usada como indicativo do sabor amargo para treino de painéis de avaliadores de alimentos.

Apesar de a não utilização de crianças como população de estudo de aceitabilidade ser uma limitação inerente a este estudo, as questões a que se pretendeu responder com este estudo foram: a aceitabilidade da goma de base está melhorada relativamente à formulação do estudo anterior? A goma consegue ou não mascarar o sabor amargo?

Neste estudo foram incluídos 10 participantes com idades superiores a 18 anos. 7 participantes eram do sexo feminino e 3 eram do sexo masculino.

Tabela 16 - Resultados do estudo de aceitabilidade (pontuação média obtida para cada pergunta, n=10 voluntários).

Perguntas	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4
Como classifica o odor?			5 - Muito bom	5 - Muito bom
Como classifica a textura?			5 - Muito bom	5 - Muito bom
Como classifica o sabor?	3- Nem bom nem mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	4 - Bom
Como classifica o sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma?	3- Nem bom nem mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	3- Nem bom nem mau

Comparativamente à formulação previamente desenvolvida, foi conseguida uma boa otimização. Todo o painel concordou com o odor agradável, textura suave e bom sabor da formulação otimizada. Houve quem referisse o sabor pouco doce da formulação, comparativamente com uma goma comercial, no entanto, é importante não esquecer que esta formulação deve ser encarada como um medicamento e não como um doce por parte do público-alvo. O sabor enjoativo referido no estudo de pré-avaliação da palatabilidade anteriormente realizado foi completamente ultrapassado (nenhum voluntário referiu sabor enjoativo).

A solução de cafeína a 0,5 g/L não se revelou muito amarga. Para esta solução, o sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma foi maioritariamente classificado como “mau” (6 em 10 voluntários), mas o sabor na altura da prova foi maioritariamente classificado como “nem bom nem mau”.

A goma oral contendo cafeína foi bem aceite em termos de odor, textura e sabor, não sendo mencionada a sensação desagradável após a toma encontrada com a solução de cafeína. Assim, apesar de ser claramente identificada como limitação a reduzida perceção de sabor amargo referida para a cafeína, podemos concluir que a goma oral disfarça o sabor amargo da cafeína, mas não podemos concluir que disfarce o sabor amargo da prednisolona, uma vez que a cafeína não se revelou grande substituto da prednisolona.

Numa perspetiva futura, teria de ser avaliada a hipótese de aumentar a concentração de cafeína na formulação, garantindo a sua segurança, uma vez que foi utilizada a dose mais alta referida na norma. Outra hipótese seria utilizar outros excipientes ou ingredientes para mascarar o sabor amargo, contudo, na pesquisa realizada para a planificação deste estudo, não foi encontrado nenhum excipiente inerte habitualmente utilizado para este efeito na indústria farmacêutica.

6. Conclusão

A otimização da formulação de goma oral de prednisolona permite a sua preparação ao nível oficial, de forma simples e rápida. O método aplicado conduz a uma preparação com elevada qualidade e reprodutibilidade.

As gomas base apresentaram cor amarela homogénea e transparente, enquanto as formulações com fármaco adquiriram cor opaca esbranquiçada. Em todas as formulações foi evidente uma consistência gomosa e o aroma a cereja.

As formulações com prednisolona apresentaram textura semelhante às bases, tendo a maior diferença ocorrido ao nível da dureza. As gomas com prednisolona apresentaram dureza e adesividade, resiliência, coesividade e elasticidade adequadas para uma mastigação fácil.

Quanto ao doseamento da substância ativa, concluiu-se que o método de preparação permite obter formulações que satisfazem os critérios do ensaio A e que as preparações se mantêm estáveis ao longo de 6 meses.

No ensaio de desagregação, as bases e as gomas contendo 5 mg de prednisolona apresentaram comportamentos semelhantes, desagregando com facilidade. Foi ainda evidenciada a importância da temperatura para a desagregação das gomas orais revelando-se que esta ocorre de forma rápida à temperatura corporal.

Através do ensaio de eficácia dos conservantes (*challenge test*) verificou-se que a formulação não tem uma boa capacidade conservante, facto que pode ser ultrapassado através da atribuição de um prazo de utilização reduzido à mesma, o que não constitui um problema uma vez que se trata de um medicamento manipulado que vai ser preparado e administrado pouco tempo após a sua preparação. Para prazos de utilização mais longos a limitação será facilmente ultrapassada com a introdução de um excipiente conservante aprovado e seguro para utilização em pediatria. Esta estratégia parece ser preferível para garantir a segurança microbiológica da utilização do produto, à luz dos resultados experimentais obtidos, apesar de os resultados da qualidade microbiológica se encontrarem dentro dos limites admitidos para formas farmacêuticas orais não aquosas.

Os resultados dos estudos de estabilidade revelaram que a formulação de goma oral de prednisolona é estável ao longo de 6 meses, o que corresponde a um prazo de utilização adequado para um medicamento manipulado. Assim podemos concluir que as gomas orais de prednisolona mantêm a estabilidade ao longo do seu prazo de utilização.

Os estudos de aceitabilidade revelaram que a formulação otimizada tem potencial para ser aceita pela população pediátrica e parece mascarar o sabor amargo da cafeína pelo que deverá ser testada quanto ao seu efeito no sabor da prednisolona.

Embora este estudo tenha surgido no seguimento de um trabalho anterior desenvolvido neste grupo de investigação, esta linha de investigação não chegou ao fim. Apesar deste trabalho ter constituído mais um passo importante no estudo das gomas orais de prednisolona existe, ainda, muito a aprofundar neste tema.

No futuro será importante a realização dos estudos de aceitabilidade no público-alvo da formulação, ou seja, nas crianças, para se poder avaliar realmente o sucesso desta abordagem na redução da percepção do sabor amargo da prednisolona.

7. Referências Bibliográficas

- [1] eChapter 7. Pediatrics | Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 9e | AccessPharmacy | McGraw-Hill Medical, (n.d.).
<http://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=689§ionid=48811432>
(accessed December 16, 2017).
- [2] Ema, Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use, (2013).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf (accessed December 16, 2017).
- [3] M.E. Aulton, K. Taylor, Aulton's pharmaceuticals : the design and manufacture of medicines, Churchill Livingstone/Elsevier, 2013.
- [4] Ramos C, Palmeira de Oliveira R, Pinto S, Machado R, Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona, Universidade Da Beira Interior (2017).
- [5] P. Alegre, UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL FACULDADE DE FARMÁCIA PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS ESTABILIDADE: importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia de fármacos e medicamentos ENEIDA GAGLIARDI LEITE, (2005).
<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/7869/000559401.pdf?sequence=1>
(accessed December 16, 2017).
- [6] WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations - WHO Technical Report Series, No. 863 - Thirty-fourth Report: Annex 5 - Guidelines for stability testing of pharmaceutical products containing well established drug substances in conv, (n.d.). <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5516e/15.html> (accessed December 16, 2017).

- [7] J.; Mirco, M. Rocha, D. Santos, C. De, P. Graduação, O. Cruz, ESTUDO DE ESTABILIDADE DE MEDICAMENTOS, (n.d.).
http://revista.oswaldocruz.br/Content/pdf/Edicao_07_Jessica_mirco.pdf (accessed December 16, 2017).
- [8] E.H. Davies, C. Tuleu, Medicines for children: a matter of taste., *J. Pediatr.* 153 (2008) 599-604, 604.e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2008.06.030.
- [9] A. By, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) REFLECTION PAPER: FORMULATIONS OF CHOICE FOR THE PAEDIATRIC POPULATION AGREED BY PAEDIATRIC WORKING PARTY & QUALITY WORKING PARTY ADOPTION BY CHMP FOR RELEASE FOR CONSULTATION, 21 (2006). <http://www.emea.europa.eu> (accessed December 16, 2017).
- [10] C.T. Chambers, K. Giesbrecht, K.D. Craig, S.M. Bennett, E. Huntsman, A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: children's and parents' ratings., *Pain.* 83 (1999) 25-35. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506669> (accessed December 16, 2017).
- [11] Allen LV. The basics of compounding: compounding hard, soft and chewable troches/lozenges/drops. *Int J Pharm Compd.* 1999 Nov-Dec;3(6):461-5. *Int J Pharm Compd.* 1999;3(6):461-5.
- [12] Associação Nacional das Farmácias. Formulário Galénico Português: 2007. Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa. 2007;ISBN 978-989-8003-13-3.
- [13] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). (2014). Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/eaad/Documents/antibiotics-consumption-EU-data-2014.pdf>.
- [14] K.E.R. Silva, L.D.S. Alves, M.F.R. Soares, R.C.S. Passos, A.R. Faria, R. Neto, P. José, Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e Medicamentos para a Indústria Farmacêutica, (n.d.) 3272-1383. http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/868/798 (accessed December 16, 2017).
- [15] I. Harmonised, T. Guideline, INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE STABILITY TESTING OF NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS Q1A(R2), (2003). http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf (accessed December 16, 2017).
- [16] Centro de Informação do Medicamento. (2012). Estudos de estabilidade e prazos de validade de produtos farmacêuticos. *Boletim do CIM, ROF*, 201, jan./fev.
- [17] Loyd, V., & Allen, Jr. (2012). *The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding*. 4^a Ed., Washington DC., American Pharmacists Association. ISBN: 978-1582121642. p. 2-4 9, 73-118.
- [18] LI, M. (2012). *Organic Chemistry of Drug Degradation*. Cambridge, The Royal Society of Chemistry. ISBN: 978-1-84973-421-9. p.16 - 197.

- [19] Stability Considerations in Dispensing Practice (2008). In: United States Pharmacopeial Convention, USP 32 - NF 27, Rockville, United States Pharmacopeial Convention. ISBN: 1-889788-73-9. Cap.1191.
- [20] Antunes, D.M. (2015). Estudos de Estabilidade de Formas Farmacêuticas: HPLC e Controlo Microbiológico. (Dissertação de Mestrado). Instituto Técnico de Lisboa.
- [21] Melveger, A.J., & Huynh-Ba, K. (2009). Critical Regulatory Requirements for a Stability Program, In: Huynh-Ba, K. Handbook of stability testing in pharmaceutical development. New York, Springer, pp. 9-19.
- [22] Waterman, K.C. (2009). Understanding and predicting pharmaceutical product shelflife. In: Huynh-Ba, K. Handbook of stability testing in pharmaceutical development. New York, Springer, pp. 115-135.
- [23] Stability and shelf life. (2018). Disponível em <http://eprints.ugd.edu.mk/19275/3/7.%20STABILITY%20AND%20SHELF%20LIFE.pdf>
- [24] Manfio, J.L., Dal'Maso, A., Pugens, A.M., Junior, L.B., & Steppe, M. (2007). Determinação do prazo de validade do medicamento carbocisteína xarope através do método de Arrhenius, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 43 (4), pp. 563- 570.
- [25] Yoshioka, S., & Stella, V.J. (2002). Stability of drugs and dosage forms. New York, Kluwer Academic Publishers.
- [26] Akhtar, N., Talegaonkar, S., Khar, R.K., & Jaggi M. (2012). A validated stability indicating LC method for estimation of etoposide in bulk and optimized self-nano emulsifying formulation: kinetics and stability effects, Saudi Pharmaceutical Journal, pp. 1-9.
- [27] Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de Abril. Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível na internet:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_II/067-ADL_95_2004_1.%AAAlt.pdf
- [28] OLIVEIRA FERREIRA, Anderson de - Guia Prático da Farmácia Magistral. 2ª Ed., juiz de Fora, 2002, ISBN: 9788589731195. p. 455 - 492.
- [29] LOYD V. ALLEN, Jr. - The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. 4ª Ed., Washington DC., American Pharmacists Association, 2012, ISBN: 978-1582121642. p. 2-4 9, 73 - 118.
- [30] Estabilidade dos medicamentos. In: Associação Nacional das Farmácias-CETMED, Formulário Galénico Português - 1ª Adenda, Lisboa, Associação Nacional das Farmácias CETMED, 2005. Cap. 3.3.
- [31] Organização Mundial de Saúde. (2012). Development of paediatric medicines: points to consider in formulation (pp. 197-225).
- [32] Davies, E.H., & Tuleu, C. (2008). Medicines for children: a matter of taste. J Pediatr.; 153(5): 599-604. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.06.030>.
- [33] Mennella, J.A., Pepino, M.Y., & Beauchamp, G.K. (2003). Modification of bitter taste in children. Dev Psychobiol.; 43(2):120-127. <https://doi.org/10.1002/dev.10127>

- [34] Medeiros, M.S.G. de, Garruti, D. dos. (2018). Estudos de palatabilidade de medicamentos: análise sensorial e aceitabilidade de formulações pediátricas. *Vigil. sanit. debate*; 6(2): 44-53.
- [35] European Medicines Agency. (2013). *Guideline on pharmaceutical development of medicines for paediatric use*. Londres.
- [36] Squires, L.L., Lombardi, D.P., Sjostedt, P., & Thompson, C.A. (2013). A systematic literature review on the assessment of palatability and swallowability in the development of oral dosage forms for pediatric patients. *Ther Innov Regul Sci.*; 47(5), 533-41. <https://doi.org/10.1177/2168479013500288>
- [37] Mistry, P., & Batchelor, H. (2017). Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review. *J Pharm Pharmacol.*; 69(4): 361-376. <https://doi.org/10.1111/jphp.12610>
- [38] Allen, L. (1997). Compounding for the pediatric patient. *Int J Pharm Compd* March/April.
- [39] European Union. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union* L378/1. 2006.
- [40] Van Riet-Nales, D.A., Kozarewicz, P., Aylward, B. et al. (2017). Paediatric Drug Development and Formulation Design - A European Perspective. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 18, 2: 241-249.
- [41] Kearns, G.L., Abdel-Rahman, S.M., Aland, S.W. et al. (2003). Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.*; 349(12): 1157-1167.
- [42] Abdel-Rahman, S.M., Amidon, G.L., Kaul, A., Lukacova, V., Vinks, A.A., & Knipp, G.T. (2012). Summary of the National Institute of Child Health and Human Development-best pharmaceuticals for Children Act Pediatric Formulation Initiatives Workshop Pediatric Biopharmaceutics Classification System Working Group. *Clin Ther.*; 34(11): S11-24.
- [43] DIN EN ISO 8586:2014-05. Sensorische Analyse - Allgemeiner Leitfaden für die Auswahl, Schulung und Überprüfung ausgewählter Prüfer und Sensoriker. Beuth, Berlin (2014). Deutsche Fassung EN ISO 8586: 2014. ISO, Geneva/Switzerland (2014).
- [44] F. European Council, Strasburg, 5.1.3 Efficacy of Antimicrobial Preservation, in: *Eur. Pharmacop.* 8.0, 2014.
- [45] F. European Council, Strasburg, 2.6.12 Microbiological examination of non-sterile products: microbial enumeration tests, in: *Eur. Pharmacop.* 8.0, 2014. <http://www.revista-fi.com/materias/402.pdf> (accessed July 4, 2018).
- [46] PREDNISON/PREDNISOLONE SODIUM, (n.d.). <http://www.farmacotecnica.ufc.br/FarmaTec/Mixtures/prednisone.html> (accessed July 4, 2018).
- [47] Associação Nacional das Farmácias. *Formulário Galénico Português: 2007*, Lisboa. Publicações Farmácia Portuguesa (2007).

- [48] Citric Acid 25% solution, Department of Pharmacy, The Hospital for Sick Children, (2002). <http://sickkids.on.ca/pharmacy> (accessed September 12, 2018).
- [49] L.M. Dawson, M.C. Nahata, Guidelines for Compounding Oral Medications for Pediatric Patients, *J. Pharm. Technol.* 7 (1991) 168-175. doi:10.1177/875512259100700507.
- [50] M. Atienza Fernández, J. Martínez Atienza, C. Álvarez del Vayo, *Formulación en farmacia pediátrica*, A. Madrid Vicente Ediciones, 2011.
<http://www.amvediciones.com/ffp4.htm> (accessed September 12, 2018).
- [51] Manual do *texturómetro Stable Micro Systems TAXT Plus®* [consultado a: 13 de setembro 2018]. Disponível online: <http://texturetechnologies.com/resources/texture-profileanalysis#tpa-measurements>.
- [52] Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial. Lisboa: Infarmed., (2008).
- [53] L. Infarmed, 2.9.1. DESAGREGAÇÃO DOS COMPRIMIDOS E DAS CÁPSULAS, in: *Farm. Port.* 9 Edição Of., 2008.
- [54] L. Infarmed, COMPRIMIDOS DE PREDNISOLONA, in: *Farm. Port.* 9 Edição Of., 2008.
- [55] L. Infarmed, 2.9.6. UNIFORMIDADE DE TEOR DAS PREPARAÇÕES APRESENTADAS EM FORMAS FARMACÊUTICAS UNITÁRIAS, in: *Farm. Port.* 9 Edição Of., 2008.
- [56] European Pharmacopoeia 8.0, Eur. Counc. Strasbourg, Fr. (2014).
- [57] Heidelberg, KH; Lauenburg, MB. The influence of sensory training on taste sensitivity - Effects on sweet and bitter perception over a half-year period. 2015.
- [58] Á. Cítrico, APLICAÇÕES DO ÁCIDO CÍTRICO NA INDÚSTRIA DE ALIMENTOS, (n.d.).
- [59] J. Abraham, F. Mathew, TASTE MASKING OF PEADIATRIC FORMULATION: A REVIEW ON TECHNOLOGIES, RECENT TRENDS AND REGULATORY ASPECTS, (n.d.).
<https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol6Issue1/7873.pdf> (accessed July 4, 2018).
- [60] Macedo MF, Palmeira de Oliveira R, Duarte PAO. Estudo da produção de manipulados nas farmácias comunitárias - Uma panorâmica actual. Covilhã: Universidade da Beira Interior. 2012.
- [61] L. Infarmed, 5.1.4. QUALIDADE MICROBIOLÓGICA DAS PREPARAÇÕES FARMACÊUTICAS, in: *Farm. Port.* 9 Edição Of., 2008.

Capítulo 2: Estágio em Farmácia Hospitalar no CHCB

1. Introdução

O presente estágio em farmácia hospitalar foi desenvolvido nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE (CHCB), durante o período de 22 de janeiro a 16 de março, orientado pela Doutora Maria Olímpia Cardoso Ferreira da Fonseca, Diretora Técnica (DT) dos SFH supramencionados.

O CHCB é uma unidade do Sistema Nacional de Saúde (SNS), composta por duas unidades hospitalares: o Hospital Pêro da Covilhã e o Hospital do Fundão. Apresenta-se como uma instituição de referência na prestação de cuidados de saúde de excelência às populações residentes nos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor.

Os seus SFH garantem a distribuição da terapêutica medicamentosa aos doentes, asseguram a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, integram equipas de cuidados de saúde juntamente com outros profissionais de saúde e promovem ações de investigação científica e de ensino (manual farmácia hospitalar), constituindo uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar.

Este estágio permitiu-me reforçar e adquirir competências e conhecimentos diferenciadores, nomeadamente, na área da gestão e logística farmacêutica (seleção, aquisição, armazenamento e distribuição), tecnologia farmacêutica (farmacotecnia), e atividades desenvolvidas em farmácia clínica, farmacovigilância, farmacocinética clínica, ensaios clínicos e informação do medicamento.

As atividades aqui exercidas exigiram excelência baseada em boas práticas de minimização de riscos e erros e num programa de garantia de qualidade. Todas as particularidades relativas à construção, instalação e laboração dos SFH do CHCB encontram-se de acordo com o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, bem como com o Manual de Farmácia Hospitalar do Infarmed [1,2]. Estão ainda acreditados segundo o modelo da *Joint Commission International* (JCI), e operam sob um Sistema de Gestão da Qualidade em conformidade com a *Norma NP EN ISSO 9001:2008*. Assim, todos os recursos, procedimentos internos e operativos, funções e responsabilidades, bem como indicadores de qualidade a empregar, estavam claramente definidos e documentados, facilitando todo este processo de aprendizagem.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

Dada a complexidade do contexto hospitalar, com inúmeros serviços, profissionais de saúde, doentes e recursos limitados, torna-se imprescindível que os SFH desenvolvam um modelo de organização e gestão eficiente e funcional de armazenamento e fluxo de medicamentos, por

forma a que os doentes atendidos no hospital recebam os medicamentos no local e momento precisos, ao menor custo possível [1]. O Setor de Aquisições e Logística dos SFH possibilita a aquisição dos bens a serem distribuídos pelos restantes sectores dos SFH. No CHCB, este é constituído por um farmacêutico, que o coordena, um Técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT), um Assistente operacional (AO) e vários administrativos afetos ao Serviço de Logística Hospitalar (SLH). Este setor é responsável pelas atividades de seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, receção, armazenamento e distribuição dos mesmos, excluindo-se, porém, a distribuição individual diária em dose unitária, a distribuição a doentes em regime de ambulatório e a distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, nomeadamente os hemoderivados e os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (MEPB).

2.1. Seleção de medicamentos

A seleção de medicamentos, dispositivos médicos e demais produtos farmacêuticos acarreta uma série de particularidades com impacto financeiro e funcional em toda a instituição. Atendendo à vasta oferta do mercado farmacêutico, é crucial uma seleção racional dos medicamentos a serem utilizados pelos doentes do CHCB, com uma terapia eficaz, segura e económica. Esta seleção é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), baseando-se no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e no Guia Terapêutico do CHCB [2]. O Guia Terapêutico, particular a este hospital e adaptado às suas necessidades terapêuticas próprias, corresponde a uma lista de medicamentos e outros produtos de saúde aptos à prescrição a doentes deste espaço de saúde. Este documento é indispensável a todos os profissionais de saúde, já que limita as opções terapêuticas e inclui informações importantes ao prescritor.

A seleção dos medicamentos apresenta-se como um processo dinâmico e multidisciplinar, requerendo uma análise contínua dos desafios e oportunidades de mercado, evolução das terapêuticas, e necessidades dos doentes. Assim, apesar do Guia Terapêutico tentar padronizar as prescrições realizadas pelos médicos, pode considerar-se a necessidade de incluir ou excluir algum medicamento do mesmo. No caso da seleção de um medicamento novo, não incluído no Guia Terapêutico, o médico deve efetuar um pedido à CFT para a introdução desse medicamento no guia, através do preenchimento de um impresso próprio, justificando as razões terapêuticas da necessidade de tal medicamento em detrimento de outras opções já disponíveis, com informações referentes às características do medicamento, custo e previsão de consumo. Após análise do pedido, a CFT emite um parecer.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

O processo de aquisição baseia-se também numa premissa de gestão integrada e balanceada de recursos. Assim, é imperativa a articulação dos SFH, com o Serviço de Logística Hospitalar

(SLH), responsáveis pela avaliação de todos os pedidos e, em caso de aprovação, aquisição dos bens pretendidos. Todos os *stocks* de produtos são controlados informaticamente, o que permite uma monitorização constante e em tempo real dos consumos do hospital, não obstante da confirmação física, efetuada regularmente.

O farmacêutico responsável pelo Setor de Aquisição e Logística dos SFH tem que analisar e validar o ponto de encomenda de um determinado medicamento após análise das propostas automáticas de aquisição, de modo a que não ocorram nem ruturas de stock nem desperdícios de produtos. O ponto de encomenda de cada medicamento é predefinido com base no seu consumo médio mensal no último ano. A atualização dos pontos de encomenda de medicamentos da classe A e B é realizada mensalmente, enquanto os da classe C são atualizados cerca de duas vezes por ano. Assim, para a validação dos pontos de encomenda, são considerados diversos critérios, nomeadamente a classificação ABC do produto, relacionando-o assim com os custos de aquisição; consumo habitual e esperado; tipo de aquisição; condicionantes inerentes aos fornecedores, como portes de envio, disponibilidade de entrega e facilidades de pagamento; e indicações do SLH ou do Conselho de Administração (CA). Após decisão, o farmacêutico efetua o pedido de compra informaticamente ao SLH, que emite e envia a nota de encomenda respetiva aos fornecedores, após autorização do CA. Como indicador de qualidade nesta atividade encontra-se a redução do número de ruturas de stock de determinados produtos, evitando assim os pedidos urgentes.

Existem cinco principais tipos de aquisição, nomeadamente: concurso público centralizado, através do catálogo temático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS); concurso público limitado (da instituição); negociação direta com laboratórios; consultas diretas, contactando com a empresa titular de AIM; e compras urgentes a fornecedores locais (farmácias hospitalares e comunitárias). A maioria dos processos de aquisição levados a cabo pela CHCB, segue o protocolo centralizado e estabelecido pelo Ministério da Saúde. O catálogo apresenta os fornecedores com a melhor relação custo-benefício para cada produto, facilitando a aquisição dos mesmos pelos organismos públicos, num curto prazo de tempo, e com mais transparência. Numa situação em que as necessidades de aquisição contemplem produtos externos ao catálogo, podem então ser adotadas estratégias igualmente válidas, como o concurso público e a negociação direta, onde são aplicados critérios próprios e definidos pela instituição. Por outro lado, poderá ainda ter como alternativas, a solicitação de empréstimo a organismos públicos de saúde, como hospitais envolventes ou farmácias comunitárias. Estes tipos de aquisição aplicam-se num cenário crítico de falência de *stocks*, por forma a que o medicamento chegue com a maior celeridade ao doente, refletindo a verdadeira essência dos cuidados de saúde, o bem-estar do doente.

2.2.1. Pedidos de Autorização de Utilização Especial

Em casos excepcionais de necessidade imperativa de medicamentos que não apresentem similares (composição qualitativa e quantitativa e forma farmacêutica idênticas) disponíveis em Portugal, é necessária uma autorização de utilização especial (AUE) para a sua aquisição. Esta autorização é apenas concedida a medicamentos que possuam AIM num país estrangeiro, ou então que demonstrem segurança e eficácia em ensaios precedentes. Os pedidos de autorização de utilização especial (AUE) são efetuados anualmente, para os medicamentos previstos a ser necessários durante o período de um ano. As AUE carecem de autorização prévia a conceder pelo Infarmed, assim, para aquisição destes produtos, o diretor do serviço clínico (SC) deve preencher um formulário de justificação clínica que é posteriormente enviado à CFT, e, após aprovação conjunta com o CA, é finalmente enviado à autoridade regulamentar.

2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos

A receção e conferência dos produtos adquiridos é realizada num espaço independente próximo do armazém central e com acesso direto ao exterior, de modo a permitir cargas e descargas [1].

Neste espaço encontra-se um balcão, onde se efetua a conferência quantitativa e qualitativa dos produtos adquiridos, geralmente, uma vez por dia durante a tarde. A conferência quantitativa é realizada pelo Serviço de Logística Hospitalar (SLH), nomeadamente a quantidade de unidades rececionadas, e a conferência qualitativa por um técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT) dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), nomeadamente a sua integridade física, prazo de validade e número de lote. Depois de verificada a existência de correspondência entre a guia de remessa e a nota de encomenda inicial, o TDT assina, data e carimba as guias, sendo que uma das cópias permanece nos SFH e a outra retorna ao SLH.

Quando se trata de medicamentos com prazo de validade inferior a 6 meses, a receção só pode ser efetuada com autorização do farmacêutico responsável, após ser estudada a viabilidade de consumo dos mesmos. Neste caso, normalmente, o laboratório é contactado para verificar a possibilidade de troca ou recolha do medicamento remanescente após expiração do prazo de validade.

Os citotóxicos são rececionados de forma separada dos restantes medicamentos, possuindo uma prateleira própria no local, devidamente identificada, bem como uma caixa destinada ao seu transporte. A zona de receção de encomendas dispõe ainda de um *kit* de derrame de citotóxicos composto por vestuário e utensílios descartáveis, a ser usado em caso de acidente.

Os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (MEPB) são rececionados com maior cuidado, sendo o seu anexo arquivado nos SFH, bem como os hemoderivados, em cuja receção tem de estar presente o respetivo Certificado de Autorização de Utilização de Lote, posteriormente arquivado nos mesmos serviços. As matérias primas para manipulados também requerem Certificado de Análise anexado.

Os produtos termolábeis são colocados num frigorífico presente no local enquanto aguardam conferência.

O farmacêutico responsável deve ser alertado em caso de não conformidade, como é o caso de um produto com validade ou lote não correspondente, dado a percentagem de não conformidades durante a receção de encomendas constituir um indicador de qualidade deste setor.

No caso de serem rececionados medicamentos que não contêm toda a informação necessária para serem distribuídos por dose unitária, é necessário proceder à sua rotulagem antes de serem armazenados. Os rótulos, dos quais consta a denominação comum internacional, dosagem, forma farmacêutica abreviada, prazo de validade e lote do respetivo medicamento, são elaborados e impressos por um TDT. A rotulagem em si é da responsabilidade de um assistente operacional (AO) e, no final, este processo é validado.

2.4. Armazenamento

Após a conferência de todos os medicamentos e produtos farmacêuticos rececionados, estes são encaminhados para o armazém 10 ou armazém central, onde serão posteriormente armazenados em condições ótimas, geralmente, correspondentes a uma temperatura máxima de 25°C e humidade inferior a 60% [1,2].

O armazém 10 é o centro de distribuição dos restantes armazéns, onde se encontram a grande maioria dos medicamentos e produtos farmacêuticos. Estes estão repartidos em diversas prateleiras rolantes, que se encontram organizadas em diferentes sectores, nomeadamente, medicamentos gerais e outros medicamentos de grupos mais específicos como: colírios, anestésicos, antibióticos, produtos para estomatologia, medicamentos de ambulatório, tuberculostáticos, material de penso, anticoncecionais, leites para pediatria e hemoderivados.

Existem também umas prateleiras de reserva onde estão disponíveis os produtos em quantidade superior à quantidade total possível de armazenar em espaço próprio e umas gavetas de suporte aos medicamentos com elevada rotatividade, de modo a facilitar o seu rápido acesso.

Os medicamentos citotóxicos são arrumados em prateleiras à parte, que se encontram sinalizadas e possuem uma barreira invertida, permitindo uma contenção eficaz no caso de derrame e diminuindo o risco de acidentes, bem como um kit de emergência. Os MEPB, por questões de segurança, encontram-se num cofre de dupla fechadura com acesso restrito, tal

como os medicamentos em ensaios clínicos, que se encontram num armário fechado à chave, estando submetidos a um controlo rigoroso. A temperatura de armazenamento dos últimos é registada diariamente pelo farmacêutico responsável. Dentro do armazém central, podemos encontrar ainda uma outra área reservada ao armazenamento de nutrição entérica e parentérica.

Para além dos medicamentos anteriormente referidos, fazem ainda parte do armazém 10, os injetáveis de grande volume, desinfetantes e antissépticos, que se encontram em sala própria devido ao espaço que requerem, e as matérias-primas utilizadas na farmacotecnia, situadas na sala destinada à preparação de medicamentos manipulados, por forma a facilitar o seu acesso por parte do operador.

Os medicamentos termolábeis estão distribuídos por duas câmaras frigoríficas devidamente munidas com sistema de alarme sonoro e eletrónico, de controlo e registo de temperatura e humidade, que dispara quando a temperatura das câmaras é superior a 8°C.

Os medicamentos inflamáveis encontram-se numa divisão própria, isolada e perto da saída do edifício para o exterior, com uma porta antifogo, elevação no piso à entrada para delimitar derrames, paredes, chão e prateleiras resistentes às chamas e impermeáveis, lâmpadas anti faísca e chuveiros e extintores ativados pelo fumo.

Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos estão devidamente identificados através de uma etiqueta com a Denominação Comum Internacional (DCI), dose, forma farmacêutica, número de código e código de barras e encontram-se dispostos por ordem alfabética da DCI, ordem crescente de dosagem e prazo de validade segundo o princípio FEFO: *first expire-first out*, onde as embalagens de menor prazo de validade são colocadas na linha da frente para serem dispensadas em primeiro lugar.

2.5. Controlo de stocks

O controlo quantitativo de *stocks* internamente nos SFH e externamente nos SC, é uma das atividades mais importantes do setor de logística. O controlo interno quantitativo diário é efetuado através da contagem de *stocks* no armazém, com o intuito de detetar atempadamente eventuais discrepâncias entre o *stock* informático e o *stock* físico, permitindo a sua correção imediata e evitando a acumulação de erros.

De terça a quinta-feira verificam-se os medicamentos segundo a classificação ABC, tanto no armazém 10 como no armazém 12. À sexta-feira a contagem de *stocks* é realizada apenas no armazém 10, tendo em consideração os diferentes grupos terapêuticos. Neste dia efetua-se a conferência dos produtos farmacêuticos como dietas, pomadas e cremes, anestésicos, colírios, pensos, desinfetantes, inflamáveis e soros de pequeno e grande volume.

No final, o *stock* físico é comparado com o *stock* informático e, caso se detete alguma inconformidade, procede-se ao seu despiste e correção, representando a percentagem de regularizações nas contagens diárias um indicador de qualidade deste sector.

O controlo externo quantitativo é efetuado consoante a reposição de *stocks* nos SC.

2.6. Controlo de prazos de validade

Da mesma forma, o controlo qualitativo dos prazos de validade deve ser realizado internamente nos SFH e externamente nos SC, garantindo a minimização de desperdícios e erros, que quanto mais cedo despistados, mais facilmente são resolvidos.

O controlo interno qualitativo mensal efetua-se pela monitorização dos artigos cuja validade é inferior a 4 meses, sendo listados e identificados com uma etiqueta a dizer “validade reduzida”. Este controlo constitui um indicador de qualidade, por forma a diminuir a taxa de abate de medicamentos, que por sua vez é um objetivo de qualidade.

A lista destes artigos deve ser enviada ao farmacêutico responsável, que avalia a possibilidade de consumo nos meses restantes. Se o consumo for imprevisível, nomeadamente para os medicamentos da classe A, o farmacêutico pode optar por contactar os laboratórios para acordo de uma possível troca ou crédito desses produtos, ou outros hospitais que possuam um consumo previsível dos mesmos. Os medicamentos e produtos farmacêuticos cujo prazo de validade esteja expirado são guardados no armazém de quarentena, enquanto aguardam a recolha pelo fornecedor ou incineração posterior.

O controlo externo qualitativo é procedido trimestralmente, através da verificação da validade dos medicamentos.

2.7. Controlo de temperatura e humidade

Quando falamos de armazenamento de medicamentos e produtos farmacêuticos, o controlo da temperatura e humidade é extremamente importante. Para garantir que estas condições se encontram dentro de valores ideais, existem sensores de temperatura e humidade em todas as salas e câmaras frigoríficas dos SFH que monitorizam estes parâmetros em tempo real. No armazém central, a temperatura deve ser inferior a 25°C e a humidade inferior a 60%, devendo também existir proteção contra a luz solar direta [1,2], o que se verifica pela presença de janelas fechadas nesta sala.

É possível monitorizar o estado operacional dos sensores e visualizar graficamente as variações de temperatura com a ajuda de um *software* informático. Semanalmente, estas são verificadas e é registado o estado de conformidade da temperatura e humidade.

3. Distribuição de Medicamentos

A distribuição de medicamentos é uma das funções da farmácia hospitalar, que tem como principal objetivo tornar disponível o medicamento correto, na quantidade e qualidade certas, para cumprimento da prescrição médica proposta [2].

Existem cinco diferentes sistemas de distribuição, dos quais três são da responsabilidade do armazém central: sistema tradicional com base em stocks pré-definidos, sistema de reposição de stocks nivelados pré-definidos e distribuição semiautomática através do Pyxis™.

3.1. Sistema tradicional com base em stocks pré-definidos

No sistema de distribuição tradicional, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos saem do armazém central para os restantes armazéns dos SFH e para os SFH do Fundão, mas também para os Serviços Clínicos (SC), com base num perfil de consumo previamente estabelecido.

Neste caso, a composição quantitativa e qualitativa do *stock* que existirá em cada SC é determinada pelo farmacêutico responsável pela logística, em conjunto com o diretor do SC e o enfermeiro chefe do mesmo, atribuindo um número de *stock* máximo e mínimo, que permite gerar uma requisição eletrónica.

Esta requisição eletrónica é, geralmente, efetuada pelo enfermeiro chefe e impressa e aviada pelo TDT responsável pelo armazém 10. No final do seu atendimento, o TDT faz a conferência de todas as requisições e imputa informaticamente os consumos efetuados. O Assistente Operacional (AO) entrega os medicamentos ao SC requisitante, onde o enfermeiro faz uma nova conferência dos mesmos.

Os pedidos de reposição de *stock* gerados são atendidos em dia próprio, consoante uma calendarização semanal por serviço (tabela 17), desde que esse pedido seja efetuado até às 14 horas. É possível que estes pedidos sejam atendidos quando efetuados depois das 14h ou noutro dia que não o calendarizado para determinado serviço, desde que um AO do serviço em questão se responsabilize por fazer o transporte dos produtos pedidos. Caso tal não aconteça, o pedido é apenas satisfeito pelos SFH e transportado pelo AO da farmácia no dia predefinido.

Tabela 17 - Calendarização semanal das reposições de stock de medicamentos e produtos de saúde - Hospital Pêro da Covilhã.

Segunda-feira	Terça-feira	Quarta-feira	Quinta-feira	Sexta-feira
Bloco Operatório	Consulta externa	Anatomia Patológica	Bloco Operatório	C. Ext. Ginecolo/Obst.
Cirurgia 2	Especialidades Cirúrgicas	Fisiatria	Cirurgia 2	Especialidades Cirúrgicas
Medicina 1/Pneumologia	Especialidades Médicas	Hospital Dia	Consulta Externa	Obstetrícia/Ginecologia
Medicina 2	Exames Especiais	Imagiologia	Especialidades Médicas	Psiquiatria
Neonatologia	Gastro	Imunohemoterapia	Exames Especiais	UCAD
Ortopedia	Obstetrícia/Ginecologia	Medicina reprodutiva	Gastro	UCI
Pediatria	Psiquiatria	Patologia Clínica	Medicina 1/Pneumologia	Urgência Obstétrica
UCI	UCAD	UAVCs	Medicina 2	Cirurgia 1
Urgência Geral - termolábeis	Unidade de Endoscopia	UCI	Neonatologia	
	Urgência Obstétrica	Urgência Pediátrica	Ortopedia	
	Cirurgia 1	VMER	Pediatria	
	Cirurgia Ambulatório		Psiquiatria	
			Urgência Geral - termolábeis	

O número de reclamações dos serviços derivados de qualquer tipo de erro na satisfação dos pedidos é um indicador de qualidade deste sector.

3.2. Sistema de reposição de stocks nivelados pré-definidos

Este sistema de distribuição tem, assim como o sistema de distribuição tradicional, um *stock* de medicamentos e produtos farmacêuticos predefinido por níveis, de acordo com as necessidades do SC. A diferença deste sistema, relativamente ao anterior, é a existência de carros de armazenamento divididos em compartimentos, onde são acondicionados os medicamentos, que se mantêm disponíveis e acessíveis a cada SC. Cada compartimento se encontra devidamente identificado com uma etiqueta com o nome do medicamento, a forma farmacêutica, a dosagem e um stock máximo teórico, repostos com uma periodicidade definida (tabela 18).

Os produtos em falta são registados com a ajuda de um leitor ótico que imputa automaticamente os consumos efetuados, através do registo do número de artigos que sai do armazém, gerando um guia de consumo.

Os serviços que possuem carros são: Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica, Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). A UCI e a UAVC, devido ao cariz urgente dos serviços prestados, são os únicos SC que possuem dois carros, sendo que aquele que se encontra na farmácia é repostado no dia anterior à troca, os restantes dispõem apenas de um carro, que é preparado nos SFH e regressa ao respetivo serviço no mesmo dia.

Tabela 18 - Calendarização semanal das reposições de stocks nivelados pré-definidos de medicamentos e produtos de saúde - Hospital Pêro da Covilhã.

Serviço	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta
Neonatologia	☺				
Unidade de Cirurgia Ambulatório		☺			
Urgência Obstétrica		☺			☺
UAVC			☺		
UCI	☺		☺		☺
VMER			☺		

Outra diferença entre este sistema de distribuição e o sistema tradicional, para além do uso de carros anteriormente referido, é o facto do *stock* por níveis ser controlado exclusivamente pelos SFH, enquanto no sistema tradicional o pedido é efetuado pelo enfermeiro chefe do SC.

3.3. Sistema distribuição semiautomática: *PyxisTM*

O sistema *PyxisTM* segue igualmente o princípio de reposição de *stocks* por níveis, no entanto de uma forma semiautomática. Este sistema de distribuição recorre a armários de dispensa informatizados, cujo *stock* qualitativo e quantitativo é predefinido pelo farmacêutico responsável pela logística, juntamente com o diretor do SC e o enfermeiro chefe do mesmo. No CHCB, os serviços que dispõem de armários *PyxisTM* são o Bloco Operatório, a UCAD, a Urgência Geral e a Urgência Pediátrica, sendo o seu *stock* repostado com uma periodicidade igualmente predefinida. A reposição para máximos é realizada às segundas, quartas e sextas na Urgência Geral, UCAD e Urgência Pediátrica e às segundas e quintas no Bloco Operatório.

A grande vantagem deste sistema em relação ao anterior é que só torna acessível o medicamento mediante introdução no sistema informático do pedido por prescrição médica, conhecendo imediatamente o doente a que se destina a medicação e o profissional requerente através da sua impressão digital, e registando automaticamente o consumo efetuado. O registo destes parâmetros permite a rastreabilidade do medicamento, ao

contrário dos carros, em que a solicitação da medicação é feita pelo enfermeiro sem justificação para quem se destina. Além disso, estes sistemas permitem um melhor controlo do *stock* existente, dos prazos de validade e da conservação dos medicamentos e facilita a implementação de práticas mais corretas e seguras, minimizando os erros associados ao circuito do medicamento.

Compete ao farmacêutico responsável deste sector proceder à análise e monitorização das discrepâncias geradas pelo *software*, e informar e propor medidas corretivas ao enfermeiro chefe do SC.

3.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU) é um sistema de distribuição que visa aumentar a segurança no circuito do medicamento, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico dos doentes internados, racionalizar a terapêutica, minimizar o tempo gasto pelos enfermeiros na preparação e administração da medicação, e diminuir os riscos de interações [1]. Caracteriza-se por uma distribuição diária individualizada de toda a medicação instituída nos diversos serviços de internamento do hospital, por um período de 24 horas, à exceção dos feriados e fins de semana, em que a medicação é preparada em duplicado ou triplicado (48 a 72h). A distribuição é efetuada segundo um horário pré-definido para cada serviço, recorrendo a gavetas individualizadas, devidamente identificadas através do nome do doente, data de nascimento e número de processo, serviço de internamento e número de cama. Doentes com nomes semelhantes são sinalizados com sinalética específica, a fim de diminuir a probabilidade de ocorrência de troca de medicação entre os doentes. Existe medicação que, devido às suas dimensões, não pode ser distribuída através destas gavetas e é transportada em caixas de apoio, com identificação semelhante à das gavetas.

3.4.1. Validação da prescrição

O circuito da distribuição diária em dose unitária do medicamento inicia-se com a prescrição médica eletrónica, que é efetuada pelo médico através do programa SClínico, o qual permite uma integração imediata com o *software* utilizado pelos SF, o SGICM, ficando assim a prescrição diretamente registada. A UAVC e a UCI são os únicos serviços cujo sistema não é compatível com o *software* utilizado pelos SF, obrigando assim a um passo adicional de transcrição. A prescrição é manualmente transcrita para o programa informático e o original em papel é arquivado nos SF, num *dossier* próprio que é constantemente atualizado. Excecionalmente, a prescrição também pode ser entregue em papel nos SF, ficando o farmacêutico responsável pela sua transcrição para o sistema informático.

As prescrições são interpretadas e validadas pelo farmacêutico através do serviço clínico, da data, identificação do doente e do médico, medicamento prescrito por DCI com respetiva dose, forma farmacêutica, frequência de administração e via de administração, bem como

qualquer outra informação relevante para o processo de validação, como o diagnóstico do doente, alergias, duração e esquema terapêutico, por forma a detetar, entre outras, eventuais interações medicamentosas, duplicações terapêuticas, doses, vias ou posologias incorretas ou prescrições de antibióticos de uso restrito sem preenchimento da respetiva justificação.

Em caso de dúvida, o farmacêutico pode aceder a bibliografia atualizada e adequada, como o Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Formulário Nacional de Medicamentos ou o Prontuário Terapêutico, através do software ou biblioteca física, ou esclarecê-la diretamente com o médico prescriptor. No caso de esta intervenção se traduzir num ajuste de dose ou frequência de determinado regime terapêutico ou em qualquer alteração da prescrição por parte do médico, a mesma é registada recorrendo a uma plataforma que permite o registo de todas as intervenções efetuadas pelos farmacêuticos dos vários setores dos SF. Este sistema de registo torna-se especialmente importante no que diz respeito à quantificação das intervenções farmacêuticas, permitindo a sua avaliação relativamente ao impacto de qualidade e impacto económico, traduzindo assim estas ações em valores monetários.

3.4.2. Preparação da medicação

Efetuada a validação das prescrições, são impressos e enviados para os sistemas semiautomáticos *FDS* e *Kardex*®, os mapas relativos ao perfil farmacoterapêutico dos doentes internados por SC, iniciando-se assim a fase de preparação das gavetas individualizadas, pelo TDT.

Os SF possuem uma sala própria, a sala de dose unitária, para a execução de todos os procedimentos associados a este tipo de distribuição, nomeadamente a preparação das gavetas com a medicação diária do doente e stocks de apoio à sua preparação. Esta preparação é realizada com o auxílio de dois sistemas semiautomáticos de distribuição, o *Kardex*® e o *FDS*, tendo por base o stock de medicamentos do armazém 12, armazém do setor de dose unitária. O stock do armazém 12 inclui os medicamentos presentes no *Kardex*® e no *FDS*, tendo também como apoio outras gavetas, caixas, estantes e um sistema de frio.

O *Kardex*® é um sistema de gavetas rotativas semiautomático que possibilita o armazenamento por gavetas individualizadas de medicamentos por DCI e dosagem. Neste equipamento encontram-se arrumados os medicamentos que são prescritos com mais frequência, ou seja, de maior rotatividade. Perante a informação recebida do mapa de consumo de medicamentos de um determinado SC, o *Kardex*® orienta o operador para a quantidade de medicamentos que deve retirar e para a gaveta do doente em que colocar. No momento em que são enviados os mapas de distribuição, este emite um documento com os medicamentos considerados externos, isto é, que não constam do seu stock, e estes são distribuídos manualmente pelas gavetas e caixas de apoio respetivas. A reposição de

medicamentos no *Kardex*® efetua-se apenas ao final do dia, momento em que é impressa uma listagem de mínimos e se procede ao recarregamento do equipamento.

O outro sistema semiautomático presente é o *Fast Dispensing System (FDS)*, que permite a reembalagem de medicamentos de administração oral em forma sólida, em virtude da necessidade de dispensa da medicação, devidamente identificada, em dose unitária.

Os mapas de distribuição emitidos aquando da validação da prescrição são enviados diretamente para o servidor do *FDS*, sendo que os medicamentos necessários a cada serviço são assim reembalados e rotulados individualmente, por doente. No entanto, para que isto seja possível, o *FDS* precisa de ser previamente carregado com os comprimidos/cápsulas a reembalar. Neste caso, a reposição faz-se aquando da retirada de medicamentos por serviço, e os medicamentos a repor são assim transferidos do armazém 10 para o armazém 12. É importante realçar que cada cassette que constitui a *FDS* se encontra identificada com um código de barras respeitante a um medicamento específico, incluindo dosagem e laboratório, não estando identificadas por DCI.

A preparação da medicação com o auxílio deste tipo de sistemas semiautomáticos permite minimizar a ocorrência de erros e o tempo dispendido pelos profissionais na distribuição da medicação, melhorar a qualidade das tarefas executadas e racionalizar o stock presente para distribuição [1].

A medicação é assim preparada pelo TDT, com o auxílio do AO, nas respetivas gavetas, que possuem quatro divisórias de acordo com os diferentes momentos do dia: manhã, tarde, noite e SOS (de 8 em 8 horas, sensivelmente). O serviço de Psiquiatria é o único em que esta regra não se aplica, sendo que cada divisória corresponde a intervalos de 6 horas, e não de 8 horas. Como já foi anteriormente referido, a medicação que não pode ser dispensada nestas gavetas devido às suas dimensões é colocada em caixas de apoio maiores, sempre com a identificação correta do doente.

Em véspera de feriados ou fins-de-semana, a medicação é preparada para 48 horas e para 72 horas, respetivamente. No entanto, para minimizar a carga de trabalho às sextas-feiras, a medicação de alguns serviços, serviços com menor probabilidade de sofrerem alterações, é previamente preparada às quintas-feiras para o fim-de-semana seguinte. Entre estes serviços encontram-se a Gastreenterologia, a UAVC, a Medicina Paliativa e a Unidade de Infeciologia.

A medicação da UCI, por ser um serviço com cuidados mais especializados que envolve maior quantidade de medicamentos para cada doente, é preparada em caixas de plástico (nesta caixa é colocada a gaveta do doente, assim como a restante medicação com volumes maiores) ao invés de gavetas. Apenas em vésperas de fim-de-semana, em que é necessário cobrir as necessidades de medicação para 72 horas, é que a medicação é enviada em gavetas e caixas de apoio, como os restantes serviços.

3.4.3. Conferência da preparação

Após a preparação da medicação para cada serviço, pelo TDT, a sua conferência é efetuada pelo farmacêutico, garantindo assim a inexistência de erros de medicação, dosagem e posologia. São verificados os medicamentos a enviar nas caixas de apoio, com o auxílio do programa informático, e conferidas as gavetas com a medicação de cada doente recorrendo ao seu perfil farmacoterapêutico em suporte de papel.

Após a conferência, o número de não conformidades é registado num documento próprio, sendo um indicador de qualidade a quantidade total de erros relativamente ao número total de doentes conferidos por mês. O objetivo de qualidade é atingir mensalmente uma percentagem de erros inferior a 0,4%. Qualquer não conformidade detetada é depois registada num documento de registo de não conformidades, transversal a todos os sectores dos Serviços Farmacêuticos. Neste documento é descrito qual o serviço onde a não conformidade foi detetada, em que consistiu a mesma, qual a sua causa, em que momento é que a não conformidade foi corrigida, o farmacêutico que a detetou, a data e o sector dos SF em que foi detetada. Isto permite fazer um levantamento do tipo de não conformidades mais frequentes e encontrar soluções para as evitar.

Até à hora de envio da medicação para o serviço, o farmacêutico verifica constantemente quaisquer alterações efetuadas à prescrição pelo médico, sendo estas corrigidas nas respetivas gavetas e caixas de apoio, de modo que, no momento do envio da medicação, esta se encontre o mais atualizada possível. Paralelamente, imputam-se os consumos efetuados do armazém 12 no sistema informático. Se alguma alteração ocorrer após a imputação referida, o farmacêutico apenas acrescenta os medicamentos introduzidos, não sendo possível retirar qualquer medicamento que se encontre já imputado. Os módulos de gavetas contendo a medicação são posteriormente transportados para os respetivos serviços de internamento por um AO dos SF, de acordo com os horários previamente estabelecidos. Constitui um indicador de qualidade deste setor a monitorização do cumprimento do horário de entrega da medicação nos SC.

Após o envio da medicação para os respetivos serviços, o médico pode continuar a alterar a prescrição consoante a evolução clínica do doente. No CHCB, os SF asseguram nestes casos a entrega da medicação ao serviço até às 19h.

No caso de necessidade imperativa de um medicamento, após o envio da medicação, e na eventualidade do SC não possuir *stock* deste, os SF podem dispensar o medicamento, mediante requisição informática. Os pedidos de medicação urgentes para os doentes de internamento podem ser efetuados ao longo do dia à farmácia. Os SF asseguram a entrega destes pedidos urgentes em quatro horários ao longo do dia: 9:30h, 12:30h, 16:00h e 17:30h. Se os serviços necessitarem da medicação num horário diferente dos que estão predefinidos, um AO do serviço clínico responsabiliza-se por levantar o pedido na farmácia. Todos os pedidos urgentes efetuados durante a noite são satisfeitos no dia seguinte e entregues até às

9:30h da manhã. Caso o pedido seja realizado depois das 19h e não possa esperar até ao dia seguinte, o farmacêutico que fica de prevenção naquele dia assume a responsabilidade de se deslocar à farmácia para o satisfazer.

Os módulos de gavetas enviados para cada serviço retornam aos SF no dia seguinte e a medicação que não chegou a ser administrada é revertida ao *stock* do armazém 12, após avaliação do seu estado de conservação. As revertências são efetuadas no armazém da dose unitária por um TDT, através do SGICM, e são efetuadas por doente, de forma a refletir a não administração desses medicamentos. De seguida, é impresso um documento onde vêm registadas todas as revertências feitas por dia. Posteriormente, um AO arruma toda a medicação.

Dois indicadores de qualidade deste setor são a monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 12, aquando da contagem de *stocks*, e a monitorização do número de não conformidades no mesmo armazém.

3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório e de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição (hemoderivados e medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas)

3.5.1. Setor ambulatório

O setor de ambulatório do CHCB é responsável pela gestão de dois circuitos de distribuição de medicamentos: a distribuição de medicamentos aos doentes sujeitos a regime de ambulatório e a distribuição de medicamentos, que devido às suas particularidades próprias, apresentam circuitos especiais de distribuição (hemoderivados e medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas (MEPB)).

Este sector encontra-se localizado numa área própria, separada dos restantes setores, de modo a garantir a privacidade do doente, e com condições adequadas de conservação de medicamentos relativamente à temperatura, humidade e luminosidade. No exterior da sala existe uma zona de espera e uma luz vermelha que indica se a sala está ou não ocupada. Para garantir uma prestação de cuidados de qualidade, funciona em dias úteis das 9h às 17h, com dois farmacêuticos, sendo que a partir das 17h, o atendimento em ambulatório é assegurado pelo farmacêutico de serviço, até às 19h.

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é efetuada com o apoio do *software* SGICM, a partir do qual os farmacêuticos têm acesso a todos os dados necessários acerca do doente e do seu tratamento, e o qual permite ainda efetuar o cálculo da *compliance* do doente, possibilitando a avaliação da adesão à terapêutica. Aliado ao *software* SGICM, encontra-se um armazém localizado nas próprias instalações, constituído por: dois sistemas de frio; um cofre metálico com um sistema de dupla fechadura, para armazenamento

exclusivo dos MEPB; um sistema de dispensa automático, o *Consis*®, que possui medicamentos com maior fluxo de dispensa; e um armário com prateleiras horizontais, para armazenamento dos restantes medicamentos. O dispensador automático de medicamentos auxilia os farmacêuticos no processo de dispensa de medicação aos utentes, diminuindo o tempo de espera e os erros na seleção de medicamentos, no entanto, apenas permite a introdução de embalagens com dimensões específicas, razão pela qual se encontra muito subaproveitado. Para controlo do *stock* físico procede-se à contagem semanal dos medicamentos presentes, e no caso particular dos MEPB, a contagem é simultaneamente realizada no armazém 10 com auxílio da Assistente Técnica (AT) dos SFH.

3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância em determinadas patologias e terapêuticas, reforçando a adesão à terapêutica do doente, em consequência de potenciais efeitos secundários graves, índice terapêutico estreito, e elevado valor económico, sendo que a comparticipação de certos medicamentos só é de 100%, se dispensados pelos SFH [1]. Os doentes em regime de ambulatório do CHCB provêm das consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta e, em casos excecionais, do serviço de Urgência. A dispensa em ambulatório permite que o doente faça a sua terapia gratuita em casa, no seu ambiente familiar sem que disso resulte uma diminuição do seguimento farmacoterapêutico, nomeadamente no que diz respeito a doenças crónicas. Além disso, evitam-se riscos associados a infeções nosocomiais, e custos associados ao internamento [1]. A maior parte dos medicamentos aqui dispensados, são disponibilizados apenas a nível hospitalar, já que estão classificados como medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRMR), ou não possuem AIM nacional, tendo sido obtidos por Autorização Especial de Utilização (AUE). A produção de Normas de Orientação Clínica (NOC) pela Direção Geral de Saúde (DGS), bem como outra bibliografia com evidência científica, também permite a utilização de fármacos para os quais não existe enquadramento legal da sua dispensa, ou que configuram uma utilização *off label*. Em caso de emergência, e devidamente justificado, também podem ser dispensados medicamentos que não sejam assegurados pela farmácia comunitária devido a rutura de *stock* nas farmácias comunitárias da região (sendo que o doente deve apresentar um comprovativo carimbado por pelo menos 3 farmácias comunitárias locais) [2]. Por outro lado, o CHCB permite ainda a dispensa gratuita, a título excepcional, de medicamentos e/ou produtos farmacêuticos a alguns doentes cujas condições socioeconómicas condicionam a aquisição da terapêutica necessária, comprometendo o seu tratamento. Neste caso, o médico encaminha o doente para os Serviços Sociais que, tendo em conta o custo da terapêutica, procedem à avaliação social do caso e comprovam a situação económica do doente, de modo a que o Conselho de Administração (CA) possa autorizar a dispensa gratuita de medicação ao doente.

No setor ambulatorio são dispensados, gratuitamente, um grupo heterogéneo de medicamentos cuja cedência se encontra ou não abrangida pela legislação. Face à não existência de todas as especialidades médicas necessárias para a prescrição de alguns medicamentos específicos legislados, o CHCB dispensa apenas para patologias do foro oncológico, insuficiência renal crónica, seropositivos VIH/SIDA (mediante o hospital do Fundão, sendo conservado um pequeno stock no armazém 20 para dispensa aos doentes que preferem levantar nos SFH da Covilhã e para casos de profilaxia pós-exposição, como é o caso da picada acidental por vírus da imunodeficiência humana (VIH)), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, fibrose quística, hemofilia, paramiloidose (de acordo com o programa de entrega em proximidade dos doentes seguidos no Hospital de Santo António, dado que o CHCB não assegura estas consultas), planeamento familiar, tuberculose, artrite reumatoide, entre outras. Segundo a Portaria nº 48/2016, de 22 de março, para o tratamento das patologias nela referidas, também são cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, certificadas pela DGS [3].

Os medicamentos sem suporte legal, necessitam de uma autorização prévia do CA para poderem ser dispensados para doenças crónicas como esclerose múltipla (no caso do fingolimod e da fampridina), hepatite B e doenças do foro oncológico, sendo estas patologias enquadradas num centro de custo. Podem ser conferidos dois tipos de autorização: as autorizações genéricas ou por patologia, em que a dispensa é autorizada de forma genérica e por patologia, para um fármaco ou grupo de fármacos perfeitamente identificados, sem necessidade de individualização por doente; e as autorizações individuais em que a autorização é conferida após análise de pedido individual, identificando o doente e expondo a sua situação clínica.

A dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatorio é efetuada apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica eletrónica, que é validada pelo farmacêutico em termos de via de administração, dose, frequência, duração do tratamento, quantidade e terapêutica anterior. É confirmado também o enquadramento legal em que está inserida a medicação ou o centro de custo que lhe foi atribuído e feito o registo, em observações, a quem foi dispensada a medicação. É aconselhável que, no primeiro ato de dispensa, seja o utente a dirigir-se à farmácia para levantar a sua própria medicação, por forma a garantir que a informação sobre a terapêutica é transmitida à pessoa à qual esta foi efetivamente prescrita. Nas dispensas seguintes, a terapêutica pode ser cedida ao próprio doente, a um membro da família, ao seu cuidador ou ainda a qualquer pessoa da sua confiança. O doente deve sempre fazer-se acompanhar pelo seu cartão de identificação e, caso não seja o próprio a levantar a medicação, a pessoa que o faz deve trazer tanto a própria identificação como a do doente para o qual a terapêutica se destina.

Durante a dispensa é confirmado o medicamento, a sua quantidade, integridade e validade. A quantidade dispensada prende-se com a duração do tratamento ou data da

próxima consulta, por norma, no máximo referente a um mês de tratamento. Caso o utente seja residente numa localidade a mais de 25 quilómetros do hospital e tenha recebido uma carta registada por parte do INFARMED a autorizar a dispensa da terapêutica para um período prolongado, ou caso se trate da dispensa de contraceção hormonal, é possível dispensar a medicação ao doente para um período de 3 meses. Segundo o despacho nº 13447/B/2015, de 18 de novembro, e com a devida autorização da diretora da Unidade de Infeciologia, é ainda possível a dispensa de terapêutica antirretrovírica para um período de 2 meses [4]. A dispensa destas quantidades menores relaciona-se com a necessidade de garantir a existência de stocks, diminuir o possível impacto económico no hospital, e permitir um acompanhamento clínico do doente mais frequente.

O farmacêutico efetua a dispensa do medicamento sempre com o lote associado, sendo o registo do lote de extrema importância no que diz respeito aos medicamentos cedidos em regime de ambulatório. Uma vez que se tratam de terapêuticas dispendiosas e frequentemente associadas a um perfil de efeitos adversos significativos, que requerem normalmente uma farmacovigilância mais apertada, o registo dos lotes facilita a rastreabilidade dos medicamentos no caso de ser necessário notificar alguma reação adversa medicamentosa (RAM), ou caso o INFARMED exija a recolha de algum lote. Para além disso, ajuda ainda a garantir a dispensa correta do medicamento, evitando erros.

Na entrega da medicação ao doente, é realizada a avaliação da adesão à terapêutica do mesmo, da adaptação deste à medicação, e dado o devido aconselhamento farmacoterapêutico, de forma verbal e escrita, podendo também ser acompanhada de pictogramas ou folhetos informativos referentes ao medicamento. Estes folhetos informativos visam complementar a informação cedida oralmente e esclarecer o utente relativamente a eventuais efeitos indesejáveis que possam advir do tratamento e informar acerca das condições corretas de armazenamento e administração, cuidados especiais e advertências e precauções. Durante o meu período de estágio, tive a oportunidade de realizar o folheto informativo do omalizumab.

No primeiro ato de dispensa, o doente assina também um termo de responsabilidade em como se compromete a utilizar corretamente o medicamento e a garantir as condições de conservação, e no qual assume a responsabilidade de qualquer dano ou extravio causado ao medicamento.

Visando garantir um melhor controlo e gestão da dispensa de alguns medicamentos para determinadas patologias crónicas, e atendendo às características próprias da medicação envolvida, como toxicidade ou elevado custo, e da própria patologia, os farmacêuticos afetos ao setor de ambulatório efetuam o seguimento farmacoterapêutico de alguns doentes. São monitorizados de forma mais restrita os doentes com terapêutica destinada à esclerose múltipla, gastroenterologia, hematologia, neurologia, hipertensão pulmonar, oncologia, cancro da próstata, pneumologia, bem como medicamentos biológicos e manipulados. Assim, a avaliação da adesão à terapêutica é realizada em dois momentos: durante a dispensa, pela

data da dispensa anterior e quantidade dispensada, e mensalmente pelos registos do seguimento farmacoterapêutico. Este seguimento é realizado num documento *excel* próprio para o efeito, organizado por patologia e ainda por medicamento, onde se regista a data do levantamento de uma medicação específica por doente, e se prevê a data do próximo levantamento. Assim, consegue-se tanto garantir a disponibilidade de *stock* para essa data específica, como detetar possíveis faltas de adesão à terapêutica. Em caso de não adesão, o doente é sinalizado ao médico e feita uma adaptação do ato da dispensa.

Por forma a garantir a rastreabilidade de todo o processo, no final da dispensa dos medicamentos, procede-se ao registo informático da identificação e quantidade de medicamentos dispensados, nomeadamente, dos respetivos lotes, e imputa-se os consumos efetuados, por unidade de medicamento, associando assim a saída de *stock* de um medicamento com um determinado episódio clínico. Ao processo de imputação e saída de *stock* é atribuído um número de movimentação. Todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à dispensa, tendo-se em atenção ao medicamento e quantidade cedida, lote, número de imputação e centro de custo, ou seja, o grupo ao qual se imputou a medicação. Constitui um objetivo de qualidade efetuar a monitorização da correta imputação aos centros de custo, sendo um indicador de qualidade o número de correções efetuadas sobre o número total de movimentos efetuados. Depois de conferida e regularizada qualquer não conformidade, as receitas faturáveis são reencaminhadas para faturação.

Uma vez por semana, geralmente às sextas-feiras, é feita a contagem de *stocks* do armazém do setor de ambulatório (armazém 20). Sempre que a contagem física não corresponde à quantidade indicada pelo sistema informático, efetua-se uma nova contagem para tentar descobrir o erro, sendo por vezes necessário retirar os medicamentos em questão do Consis®, repetir a contagem e voltar a repô-los. Qualquer regularização de *stock* que seja necessária efetuar é registada num documento em *excel*, constituindo um indicador de qualidade o número de regularizações efetuadas por mês. O objetivo de qualidade é manter a percentagem de regularizações inferior a 3%. É realizado também o controlo dos prazos de validade dos medicamentos armazenados no setor de ambulatório. Este controlo efetua-se mensalmente e tem como objetivo fazer um levantamento dos medicamentos, e respetiva quantidade, cujo prazo de validade irá expirar nos 4 meses seguintes. Estes medicamentos são identificados com uma etiqueta com a designação “Validade Reduzida”.

Às segundas-feiras são realizados os pedidos de reposição do *stock* de medicamentos afetos ao armazém do ambulatório, que são efetuados ao armazém central dos SFH. No seguimento do pedido, toda a medicação é conferida e depois arrumada pelo AO responsável, tendo sempre em conta o princípio FEFO.

Um dos indicadores de qualidade do setor de ambulatório, para além dos que foram já mencionados, é o envio mensal do mapa de registo de medicamentos biológicos ao INFARMED. Este procedimento tem como intuito a monitorização das terapêuticas efetuadas com

medicamentos biológicos, o controlo da adesão dos doentes à terapêutica e da efetividade dos medicamentos e a monitorização de reações adversas notificadas ao sistema nacional de farmacovigilância.

3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição: Hemoderivados e Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

3.5.3.1. Hemoderivados

O termo “medicamento hemoderivado” é utilizado para designar qualquer medicamento derivado do plasma humano. A distribuição de medicamentos hemoderivados é da responsabilidade do setor ambulatorio dos SFH, à exceção do plasma fresco congelado. Os medicamentos hemoderivados estão associados a um elevado potencial risco de contaminação e de transmissão de doenças infectocontagiosas, e por isso estão sujeitos a um controlo rigoroso durante a sua distribuição. O Despacho conjunto nº 1051/2000, de 14 de Setembro, regula a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados [5]. Por forma a proceder a uma eventual investigação entre uma relação de causalidade fármaco-doença, todos os hemoderivados administrados aos doentes, são identificados e registados durante o circuito em impresso próprio (Anexo IX), o Modelo nº 1804, exclusivo da Imprensa Nacional- Casa da Moeda S.A., constituído por duas vias autocopiativas, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”.

O circuito do medicamento inicia-se com a prescrição médica efetuada no impresso, através do qual o farmacêutico recebe a requisição do hemoderivado. Este confirma o correto preenchimento do quadro A que diz respeito à identificação do médico prescritor e do doente para quem se destina a medicação, e do quadro B que corresponde à requisição e justificação clínica, contendo a designação do medicamento hemoderivado a ser dispensado, a dose, frequência, duração do tratamento e diagnóstico e valida a prescrição.

Posteriormente, procede à dispensa do medicamento hemoderivado, através do preenchimento do quadro C, com o registo de distribuição do referido impresso, no qual regista o número sequencial do hemoderivado, o lote, o laboratório de origem e o respetivo número de certificado de aprovação de lote emitido pelo Infarmed. No final, o enfermeiro ou AO a quem é entregue o medicamento, assina o impresso e o farmacêutico imputa informaticamente o hemoderivado, anotando na “Via Farmácia” o número de registo dessa imputação, garantindo a sua rastreabilidade. Após o correto preenchimento da requisição e dispensa da medicação, a “Via Farmácia” fica arquivada nos SFH, enquanto que a “Via Serviço” segue com o hemoderivado devidamente etiquetado, com a identificação do serviço requisitante e doente a quem se destina e com as devidas condições de conservação.

Aquando da administração do fármaco, o enfermeiro preenche o quadro D com a

denominação do produto administrado, lote e quantidade e arquiva no processo do doente. Para garantir a correta administração dos medicamentos hemoderivados, um farmacêutico desloca-se ao SC e verifica os registos presentes na "Via Serviço", encerrando assim o circuito de hemoderivados.

Desta forma, garante-se a efetividade de todo o processo, nomeadamente que o medicamento foi administrado ao doente correto, possibilitando a rastreabilidade imediata de doentes ou lotes envolvidos em qualquer inconsistência detetada posteriormente, como em caso de contaminações. Este encerramento de circuito constitui um objetivo de qualidade adotado, tendo de atingir a meta definida referente ao encerramento de 30 circuitos por trimestre.

Caso os produtos cedidos não sejam administrados ao doente num prazo de 24 horas, estes são devolvidos aos SFH, desde que mantidos em condições de armazenamento adequadas. Nestas situações o enfermeiro regista a devolução no quadro D da "Via Serviço" e o farmacêutico responsável pela receção dos hemoderivados devolvidos efetua o registo informático da respetiva devolução, anotando na "Via Farmácia" o código de devolução e a quantidade de embalagens devolvidas. No entanto, existem hemoderivados para o qual o período de tratamento é superior a 24 horas, como é o caso da albumina humana 20% hipertónica, que é dispensada para um período máximo de 3 dias, ou o caso dos fatores de coagulação, cuja dispensa para os doentes hemofílicos é efetuada para 30 dias, ou ainda a situação em que é o próprio doente a trazer a requisição do hemoderivado, para administração em regime de ambulatório. Neste último caso, o doente assina e data a "Via Farmácia", e as duas vias ficam arquivadas nos SFH.

O serviço de imunohemoterapia dispõe também de um *stock* restrito de medicamentos hemoderivados, por forma a dar resposta a situações emergentes que necessitam de uma atuação imediata, nomeadamente em caso de AVC hemorrágico e hiperfibrinólise aguda. Estas duas situações foram aprovadas pelo CA, que autorizou a existência de um *stock* de 4 unidades de fibrinogénio 1000 mg e 4 Octaplex® (proteínas coagulantes) no serviço de imunohemoterapia. Apesar de não estarem fisicamente presentes na farmácia, estes medicamentos continuam a pertencer ao *stock* do armazém do ambulatório, pelo que sempre que se recorre a estes medicamentos, o impresso é devidamente preenchido pelo médico e no dia útil seguinte, um AO do serviço traz a requisição aos SFH para ser preenchido o quadro C e repostos o *stock* inicial.

3.5.3.2. Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas

Consideram-se Medicamentos Estupefacientes, Psicotrópicos e Benzodiazepinas (MEPB) todos aqueles que contêm como princípio ativo uma substância compreendida nas tabelas I-A, II-C e IV do Decreto-lei nº 15/93, de 22 de Janeiro [6]. Devido à estreita janela terapêutica que caracteriza a grande maioria destas moléculas, e à sua atuação ao nível do sistema nervoso

central, que pode conduzir a quadros de dependência e abuso medicamentoso, são sujeitos a um circuito especial de distribuição com necessidade de controlo efetivo.

Os MEPB encontram-se armazenados em cofres com um sistema de dupla fechadura, tanto no armazém 20 e no armazém 10, como em cada SC, existindo um *stock* definido de acordo com as necessidades e consumos desse serviço.

Após a prescrição por parte do médico, recorre-se ao *stock* presente no serviço, e efetua-se posteriormente a reposição do consumo por princípio ativo, que se formaliza mediante requisição registada em anexo próprio. Todos os movimentos efetuados são registados num livro de requisições, o Anexo X, presente na Portaria nº 981/98 de 8 de junho, de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, constituído por folhas autocopiativas e aprovado pelo Infarmed [7]. Todos os serviços clínicos possuem o seu próprio livro para registo do circuito dos MEPB. A sua cedência é efetuada após apresentação do referido anexo por parte de um AO ou enfermeiro nos SFH.

Cada requisição apenas contém uma substância ativa, na qual o enfermeiro, rubrica e preenche a identificação do doente, a dose do medicamento administrado e a data de administração. Estes medicamentos encontram-se frequentemente associados a certos desvios conducentes a uma comercialização em mercados paralelos, e por isso, em caso de quebra, esta deve ser registada nas observações, e assinada por dois enfermeiros. Após validação do farmacêutico, o Anexo X é assinado pelo próprio, que cede o MEPB, e pelo AO ou enfermeiro que o recebe. Uma vez que o livro é constituído por folhas autocopiativas, o impresso original é arquivado nos SFH e o duplicado permanece no livro de requisições que acompanha o AO para o SC.

Finalmente, o farmacêutico imputa informaticamente o consumo, registando o número de movimentação atribuído para garantir a sua rastreabilidade. No dia seguinte à data da dispensa, o farmacêutico procede à conferência de todas as requisições do dia anterior, nas quais confirma, recorrendo ao sistema informático, o serviço ao qual foi imputado o MEPB, a quantidade fornecida e o lote associado. Em seguida, as requisições são entregues à AT para que se proceda aos registos necessários que são enviados trimestralmente ao Infarmed, com assinatura da DT.

Os serviços de Urgência Geral, Urgência Pediátrica, UCAD e Bloco Operatório possuem um sistema de armazenamento *Pyxis™* com um *stock* fixo de MEPB. Para a sua reposição recorre-se à listagem de consumo produzida pelo sistema, que contém especificado o nome do doente, a quantidade retirada e o enfermeiro responsável pela administração, o que constitui uma vantagem em relação à existência de cofres. Esta listagem serve como legal substituto do Anexo X por autorização do Infarmed.

O *stock* físico de MEPB é confirmado semanalmente nos SFH e mensalmente nos SC. O controlo de *stock* e validades dos MEPB nos SC, efetuado mensalmente, tem em vista o controlo dos registos de administração bem como a redução de desperdícios por validade expirada, uma vez que os MEPB com validades curtas são realocados para SC com maior

rotatividade desses fármacos. A monitorização do controlo mensal de MEPB nos SC constitui um indicador de qualidade deste setor.

4. Farmacotecnia

Apesar da era industrializada em que vivemos, continua a ser uma realidade a constante necessidade de personalizar determinadas terapêuticas, como é o caso de certos medicamentos destinados à população pediátrica, ou até mesmo moléculas citotóxicas com uma dosagem e regime posológico muito específicos. A farmacotecnia é, deste modo, o setor da Farmácia Hospitalar responsável pela preparação de medicamentos manipulados, fórmulas magistrais e oficinais, misturas intravenosas, nutrição parenteral, e ciclos de quimioterapia oncológica. O setor de farmacotecnia do CHCB, encontra-se dividido em cinco áreas: a área de preparação de citotóxicos, a área de preparação de nutrição parentérica (NP) e formulações estéreis, a área de preparação de manipulados não estéreis, a área de preparação de água purificada para uso externo ou fins de diagnóstico, e a área de reembalagem. Por sua vez, estas cinco áreas estão divididas por três espaços físicos: uma sala destinada à preparação de formulações estéreis, com dois sistemas modulares de salas limpas *Misterium*, um para a preparação de citotóxicos, e outro para a preparação de bolsas de NP e outras preparações estéreis; um laboratório de farmacotecnia, onde são preparados os manipulados não estéreis e a água purificada; e uma sala para a reembalagem de medicamentos.

Todo o material, equipamento e matérias-primas utilizadas na manipulação de citotóxicos e outras formulações estéreis encontram-se armazenados quer no armazém 13, armazém de farmacotecnia, quer no armazém 10, já as matérias-primas destinadas à preparação de manipulados não estéreis encontram-se armazenadas no laboratório de farmacotecnia, mas pertencem ao armazém 10. Tudo se encontra registado informaticamente, garantindo a sua rastreabilidade, o que permite aumentar a segurança de todas as operações, e promover uma melhor gestão de recursos. Este setor está equipado com um *kit* de derrames de citotóxicos, a ser usado em caso de acidente, composto por vestuário descartável e utensílios descartáveis. Um dia por semana, geralmente às segundas-feiras, é realizada a conferência e contagem de *stocks* de citotóxicos injetáveis, soluções de diluição e bolsas de nutrição parentérica e ainda, uma vez por mês, das matérias-primas no laboratório de farmacotecnia. Esta contagem permite ter um maior controlo sobre os *stocks* e é vantajosa na redução e deteção atempada de eventuais erros associados a transferências ou imputações incorretas, por forma a ser possível a correção dos mesmos. Após a contagem de *stocks*, o farmacêutico responsável regista informaticamente o número de não conformidades, sendo este um importante indicador de qualidade do setor de farmacotecnia.

4.1. Reconstituição de fármacos citotóxicos

Os SFH do CHCB possuem uma Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos (UCPC), que recorre a farmacêuticos que aplicam as boas práticas de fabrico no que toca a instalações, equipamentos, material de trabalho e registos, onde são preparados todos os citotóxicos injetáveis que são administrados neste hospital e no Hospital do Fundão. A centralização garante a segurança de todo o procedimento e do pessoal, bem como uma maior racionalização dos recursos humanos e materiais, dado que permite que sejam aproveitadas porções remanescentes de citotóxicos para serem utilizadas posteriormente, reduzindo significativamente o desperdício. Um dos indicadores de qualidade deste sector consiste precisamente no aproveitamento de alíquotas com porções remanescentes de fármacos que se mantêm estáveis durante 24 horas ou mais e que, conseqüentemente, podem ser utilizadas no dia seguinte. Caso os citotóxicos sejam reutilizados, fica registado num documento o número do processo clínico do doente para o qual se destinam.

A preparação de citotóxicos injetáveis é feita numa sala limpa *Misterium*, que é constituída por dois compartimentos: a pré-sala ou antecâmara, onde o operador se equipa e efetua a lavagem e desinfeção das mãos; e a sala de preparação dos citotóxicos injetáveis, que possui uma câmara de fluxo de ar laminar vertical ou classe II tipo B, onde se efetua a reconstituição e/ou diluição dos citotóxicos injetáveis. A câmara de fluxo de ar laminar é de classe II pois possui fluxo de ar laminar vertical descendente, filtrado por filtro HEPA (*High-Efficiency Particulate Air*), assegurando uma proteção eficaz do operador e do medicamento, e é de tipo B pois o ar é expulso para o exterior do edifício após filtração, não havendo recirculação do fluxo de ar interno e protegendo o ambiente [8]. Assim esta câmara dispõe de dois filtros HEPA: um que filtra o ar que entra na zona de trabalho e outro que filtra o ar que é expulso para o exterior, promovendo a segurança do preparador, citotóxicos e ambiente. A câmara de fluxo de ar laminar vertical possui ainda um vidro de proteção que faz disparar um alarme sonoro quando é ultrapassada a distância de segurança. A manutenção técnica da câmara é feita por uma empresa, de 6 em 6 meses.

Para garantir a esterilidade do ar e simultaneamente a segurança do ambiente fora da sala limpa, a pressão na pré-sala deve ser positiva (>1 mm H₂O), enquanto na sala de trabalho deve ser negativa (<0 mm H₂O). A temperatura deve ser <25 °C. Os valores de temperatura e pressão na antecâmara e na sala de trabalho são anotados diariamente, em impresso próprio afixado na parte exterior, o que consiste num indicador de qualidade. Antes de começar a preparação, o farmacêutico liga o sistema modular e deixa-o estabilizar durante 30 minutos, para que sejam removidas todas as partículas em suspensão.

O circuito de preparação de citotóxicos inicia-se com a prescrição médica eletrónica de um protocolo de quimioterapia no Hospital de Dia, que é depois enviada para os SFH. Após a receção da informação de que a medicação já pode ser preparada, por parte de um

enfermeiro via telefone, o farmacêutico valida a prescrição, através do acesso ao perfil farmacoterapêutico do doente, onde se encontra registado o seu nome e número de processo, idade, peso, altura, área de superfície corporal, diagnóstico e protocolo prescrito, que é atualizado ao longo de novos tratamentos, por monitorização de análises sanguíneas. Neste processo verifica-se que a terapêutica é adequada à patologia e assegura-se que as doses prescritas e calculadas pelo sistema informático são corretas. Uma vez por semana, doses de diferentes protocolos são calculadas para verificar a correção dos cálculos efetuados pelo sistema informático. Durante a minha permanência no sector de farmacotecnia, tive a oportunidade de calcular a dose de Bortezomib, utilizando a fórmula Du Bois ($BSA = 0,007184 * W^{0,425} * H^{0,725}$) que nos dá a superfície corporal, que, por sua vez, multipliquei pela dose por m^2 para obter a dose para determinado doente. Outra dose que tive a oportunidade de calcular foi a de Carboplatina, através das fórmulas de Calvert e Cockcroft - Gault. A fórmula de Cockcroft - Gault ($GFR = Sex * ((140 - Age) / (Serum Creat.)) * (Weight/72)$) dá-nos a clearance renal, que posteriormente utilizamos na fórmula de Calvert ($Carboplatin Dose = Target AUC * (GFR + 25)$) para chegar à dose de Carboplatina. Esta última tem em conta os parâmetros de área sob a curva (AUC) ideal para este fármaco, o valor de creatinina sérica, o peso, a idade e o sexo do doente, já que é um fármaco cujos efeitos adversos dependem significativamente da taxa de filtração glomerular (TFG) de cada indivíduo [9,10].

Após a validação da prescrição médica, é impresso em duplicado um mapa de preparação do citotóxico, de modo que um fique arquivado nos SFH e o outro siga para a enfermaria. Neste mapa de preparação encontram-se as informações anteriormente apresentadas e as indicações do dia e do ciclo e da medicação prescrita, com as respetivas vias de administração, tempo, ordem e solvente. Existem protocolos que, para além dos citotóxicos, também discriminam pré-medicação e medicação para ambulatório. A pré-medicação engloba geralmente medicamentos antieméticos, como o ondansetrom e a metoclopramida, já que diversos citotóxicos têm como efeito adverso náuseas e vômitos; medicamentos antidiarreicos, como a atropina, que é um anticolinérgico, e assim diminui a excessiva estimulação colinérgica provocada pelo irinotecano; e medicamentos anti-histamínicos, como a hidroxizina e a clemastina, e corticosteróides, como a metilprednisolona e dexametasona, que previnem efeitos adversos dos citotóxicos/anticorpos, como reações de hipersensibilidade e anafilaxia [11]. Os dias do ciclo que não correspondem ao dia do tratamento, vêm trancados por forma a aumentar a sua segurança.

É também necessário registar previamente todos os lotes dos medicamentos e dispositivos médicos que irão ser manipulados dentro da câmara de fluxo de ar laminar vertical. Posteriormente são, de igual modo, impressos os rótulos referentes a cada medicamento antineoplásico a preparar, com as informações anteriores e nos quais a designação "citotóxico" é destacada.

Todo o material e medicamentos necessários à preparação do citotóxico são dispostos num tabuleiro metálico e colocados no interior do *transfer* do sistema modular. O transfer é um compartimento de duas portas que permite a transferência de material entre a sala de

preparação e a sala principal, sendo que as portas possuem um sistema de segurança, impedindo que permaneçam abertas simultaneamente, já que isso iria comprometer a qualidade do ar interior da sala limpa, e conseqüentemente a eficácia e segurança do trabalho desenvolvido.

Antes de entrar na câmara, o farmacêutico tem de se equipar adequadamente e, para esse efeito, retira a bata branca e todos os acessórios, e veste uma farda diariamente lavada e destinada para o efeito. Na antecâmara coloca o cobre-sapatos, a touca e a máscara, sendo a ordem de colocação do equipamento de proteção individual do mais sujo para o mais limpo. Depois procede à lavagem assética e descontaminação das mãos, veste a bata descartável, esterilizada e impermeável, com punhos justos e, em seguida, coloca dois pares de luvas. O primeiro par, não esterilizado, fica por baixo de um outro par, esterilizado e apropriado ao manuseamento de citotóxicos. Por último, abre a porta da sala de preparação com o cotovelo para entrar e está pronto a proceder à manipulação, segundo técnica assética. A manipulação de citotóxicos é uma tarefa que acarreta vários riscos, já que são fármacos com elevado grau de toxicidade, sendo, por esse motivo, realizada apenas por pessoal formado. Enquanto estagiária neste setor, pude observar a preparação de vários citotóxicos (*anexo 4*) e fazer duas preparações em circuito fechado. Uma suspensão de uso intravesical do fármaco Bacilo Calmette-Guerin do protocolo Imuno BCG, e uma solução de uso intravesical do fármaco Mitomicina, do protocolo Mitomicina-C-Urologia, ambos para neoplasia maligna da bexiga. Para tal, também eu tive de me equipar adequadamente e em segurança, efetuando todos os passos descritos em cima.

Na preparação de citotóxicos utiliza-se técnica assética, com duas particularidades: evita-se ao máximo a utilização de agulhas ou pressões positivas dentro dos frascos, evitando a dispersão de partículas tóxicas, recorrendo a sistemas luer-lock, spikes com compensação automática de pressão, seringas sempre com volume superior ao pretendido e compressas esterilizadas para cobrir as ampolas durante o seu manuseio; e todo o material que contata com estes fármacos, incluindo os possíveis remanescentes, é colocado em bioboxes que posteriormente são enviadas para inceneração.

Concluída a preparação dos citotóxicos, estes são embrulhados em papel de alumínio, colados os respetivos rótulos e colocados no transfer. Já na sala principal, os fármacos citotóxicos reconstituídos são novamente rotulados com a devida sinalética, que visa promover a diferenciação dos citotóxicos com diferentes níveis de perigosidade tecidular, reduzindo os erros aquando do seu extravasamento.



Figura 9 - Sinalética adotada pelo CHCB.

A - Citotóxico vesicante; B - Citotóxico Irritante; C - Citotóxico Neutro/Não Agressivo

As preparações são colocadas num saco de plástico que, por sua vez, é colocado dentro de outro saco com fecho auto-adesivo, juntamente com a pré-medicação. Todos os citotóxicos específicos a um doente são transportados até ao SC, por um auxiliar pertencente aos SFH, numa mala hermética e refrigerada, devidamente identificada, para evitar possíveis derrames e perdas de estabilidade. É importante salientar que o tempo desde o momento de confirmação da prescrição por parte do farmacêutico, até ao momento em que a quimioterapia chega à zona de enfermagem, não pode exceder as duas horas. Constitui um objetivo de qualidade a percentagem de preparações com tempo de entrega superior a duas horas não exceder os 3% relativamente ao número de preparações totais de um determinado dia. Estes valores são diariamente registados informaticamente.

No final de cada dia, é gerado um Registo de Preparação de Citotóxicos, resumindo todas as preparações realizadas nos SFH nesse dia, com informações de quantidades de fármacos e solventes utilizados e respetivos lotes e validades. Este registo é posteriormente validado pelo farmacêutico responsável pela libertação do lote e arquivado nos SFH. O sistema modular permanece em funcionamento por um período adicional de 20 minutos, para que sejam removidas todas as partículas remanescentes resultantes das manipulações.

4.2. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras misturas injetáveis estéreis

A nutrição por via parentérica, utilizando bolsas de NP, garante o aporte total ou parcial de nutrientes vitais por via intravenosa, em doentes incapazes de satisfazerem as suas necessidades nutricionais oralmente. Um requisito da sua produção é a esterilidade, assim também estas são preparadas numa unidade de preparação de soluções estéreis, num sistema modular de salas limpas *Misterium*, semelhante ao destinado para a preparação de citotóxicos injetáveis.

A maior diferença passa pela presença de uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal de classe I, que possui um fluxo de ar laminar horizontal que se desloca a uma velocidade definida através de linhas paralelas, originando uma pressão positiva dentro da zona de

preparação, que atesta a proteção microbiológica do produto. Esta câmara dispõe apenas de um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação.

Tanto a sala limpa como a pré-sala possuem pressão positiva, de modo a garantir a esterilidade do meio, sendo que a pressão da pré-sala se encontra compreendida entre 1 e 2 mmH₂O, e a da sala de preparação entre 3 e 4 mmH₂O. A temperatura ideal deve ser de 21°C ± 2,5°C.

O circuito de preparação de NP inicia-se com a prescrição médica eletrónica, tal como na preparação de citotóxicos. A diferença entre este tipo de preparações e as anteriormente descritas é que o farmacêutico confirma esta prescrição diariamente e transcreve-a para o módulo informático da nutrição parentérica, que não faz interface com o módulo da prescrição eletrónica.

Após a transcrição, o farmacêutico tem de validar a prescrição, através do acesso ao registo do peso e altura do doente, se se trata de um doente adulto ou pediátrico, a via de administração, e através do cálculo do ritmo de perfusão da preparação com base no volume da bolsa. Terminado este processo, inicia-se o processo de preparação da bolsa de NP.

A câmara de fluxo de ar laminar horizontal é previamente ligada, uma vez que esta tem de estar em funcionamento 30 minutos antes do início da preparação.

É necessário fazer o levantamento prévio dos lotes de todos os materiais e produtos necessários à preparação da bolsa de NP, e assim, é posteriormente emitida uma ficha de preparação e um rótulo.

A bolsa e todos os aditivos são colocados num tabuleiro metálico dentro do *transfer* do sistema modular, de modo a dar início à manipulação. Antes de entrar na sala de preparação, o manipulador tem de fazer a lavagem e descontaminação das mãos e equipar-se adequadamente, cumprindo todas as regras de segurança descritas para a preparação de citotóxicos.

Os tipos de protocolo de cada bolsa já estão predefinidos, o que se torna especialmente vantajoso para ser possível dispor dos rótulos todos informatizados. NO CHCB existem 4 bolsas disponíveis para prescrição (*anexo 5*), de acordo com a sua necessidade nutricional e via de administração pretendida, nomeadamente veia periférica ou central. Trata-se de bolsas tricompartimentadas, constituídas por eletrólitos e macronutrientes, veiculados em soluções de aminoácidos essenciais e não essenciais com eletrólitos, emulsões lipídicas e soluções de glucose sob a forma monoidratada. As bolsas de NP periférica, são soluções de baixa osmolalidade, rondando os 950 mosmol/kg de H₂O, e normalmente empregues na fase inicial da terapia nutricional parenteral, até que se estabeleça um acesso central, ou em pacientes que requerem curto tempo de terapia. As bolsas de NP central têm maior osmolalidade, rondando os 1800 mosmol/kg de H₂O, o que impede a sua administração por via periférica devido ao risco de trombolites.

A reconstituição e aditivação das bolsas de NP são realizadas segundo as instruções do laboratório fornecedor, tendo em atenção a ordem de adição e o tipo de aditivos (*anexo 6*). No CHCB trabalhamos com dois fabricantes, a Smofkabiven® e a Nutriflex®. A principal diferença entre a preparação destas duas marcas é a reconstituição dos seus compartimentos, já que na Smofkabiven® são todos rompidos ao mesmo tempo, enquanto que na Nutriflex® os oligoelementos são adicionados entre a reconstituição da solução de aminoácidos e glucose, e da emulsão lipídica. É importante referir ainda que cada fabricante possui aditivações máximas permitidas para cada tipo de bolsa.

Durante a minha permanência neste sector, tive a oportunidade de ver e de fazer a reconstituição e aditivação de diferentes bolsas de NP, através de técnica assética, tal como sugere o *anexo 7*. Para tal, todas as práticas de segurança relativas à preparação do sistema modular e equipamento do operador já descritas, foram adotadas por mim.

Concluída a reconstituição e aditivação da bolsa, esta é sujeita a um controlo de qualidade, por parte do farmacêutico, que inclui a inspeção da integridade física da bolsa, a verificação da ausência de partículas em suspensão e a inexistência de precipitação e de separação de fases. O farmacêutico confere ainda o conteúdo do rótulo e, após a verificação e validação, a preparação é considerada conforme ou não conforme. Finalmente, as bolsas são acondicionadas em sacos de alumínio fotoprotetores e armazenadas no frio enquanto esperam para serem enviadas para o respetivo serviço do hospital, ou para o Hospital do Fundão.

Apesar de possuírem prazos de validade longos, após reconstituição e aditivação, possuem apenas 7 dias em refrigeração ou 48 horas sem refrigeração. Assim, após retirada do frigorífico, a bolsa deve ser imediatamente administrada ao doente, visto habitualmente se perfundir por 24 horas. Por vezes, o que acontece é que uma bolsa é preparada mas não chega a ser utilizada pelo doente a quem se destina e, nesses casos, é possível efetuar um aproveitamento da mesma, se esta se encontrar ainda dentro do prazo de validade e em condições de estabilidade adequadas. Quando tal sucede, os rótulos são atualizados para o novo doente, e a bolsa é registada, através do seu ID de preparação, num documento como tendo sido aproveitada.

4.3. Controlo Microbiológico

Existem 4 tipos de controlo microbiológico: controlo do ar passivo, controlo de superfícies, controlo das dedadas das luvas e controlo do produto. Todos os controlos são realizados semanalmente.

O controlo do ar passivo consiste no posicionamento de placas de cultura abertas na câmara de fluxo laminar, com a câmara ligada durante 4 horas, e na sala limpa, de modo a determinar o crescimento microbiológico. Para tal, recorre-se a placas com meio de cultura de gelose de sangue. Para este meio, coloca-se também um controlo negativo para cada

placa. Após a recolha das placas, estas são enviadas para o Laboratório de Patologia Clínica (LPC) do CHCB.

O controlo de superfícies efetua-se recorrendo a zaragatoas embebidas em meio de cultura. Consiste na passagem da zaragatoa em duas das áreas representadas na Figura 2, sendo que uma das zaragatoas corresponde obrigatoriamente à área 5, por esta ser uma zona associada a um grande fluxo de trabalho, e a outra corresponde a qualquer outra das áreas restantes que vai rodando todas as semanas. Posteriormente, as zaragatoas são enviadas para o LPC para serem avaliadas quanto ao crescimento microbiológico.

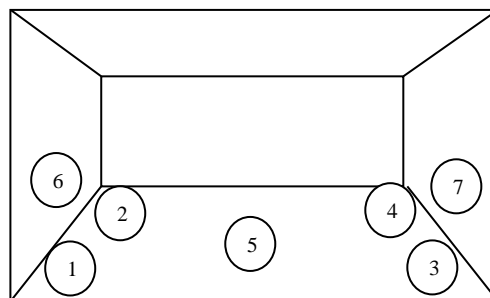


Figura 10 - Representação esquemática do interior de uma câmara de fluxo laminar, com os números correspondentes às áreas a serem sujeitas a controlo microbiológico.

O controlo das dedadas das luvas consiste em pressionar os dedos da mão numa placa de gelose de sangue, e verificar se ocorre o crescimento de microrganismos. Todas as semanas, o farmacêutico responsável pela manipulação nesse dia, é responsável por enviar os meios de cultura com a marca dos seus dedos para o LPC, de modo a serem avaliados.

Finalmente, o controlo do produto, no caso das bolsas de nutrição parentérica, consiste na retirada de uma amostra de 5 mL de uma bolsa aleatória, em duplicado, para uma seringa. No caso dos citotóxicos, faz-se uma simulação com 2,5 mL de soro fisiológico e 2,5 mL de água para preparações injetáveis, em duplicado, uma vez que o LPC não aceita este tipo de substâncias tóxicas para análise. Os resultados das análises microbiológicas são arquivados informaticamente nos SFH.

4.4. Preparação de manipulados não estéreis

A produção de medicamentos manipulados a nível hospitalar permite ajustar a terapêutica dos doentes, permitindo colmatar as limitações a nível de dosagem e a nível de formas farmacêuticas, dos medicamentos produzidos pela indústria. No CHCB, a preparação de manipulados não estéreis é efetuada no laboratório de farmacotecnia, que possui materiais, matérias primas e equipamentos adequados à preparação de manipulados seguros e eficazes, por um TDT. Todo o material utilizado no laboratório de farmacotecnia está segregado em dois grupos, claramente identificados: o material para uso interno, de cor verde, e o material

para uso externo, de cor vermelha. Esta segregação é igualmente efetuada aquando da lavagem do material, existindo uma zona de secagem de material de uso interno e outra de material de uso externo. Esta estratégia tem como objetivo garantir a segurança do doente, diminuindo o risco de eventuais contaminações cruzadas durante a preparação do manipulado, tendo em conta particularmente a maior toxicidade dos agentes de uso externo.

Para a preparação de um medicamento manipulado não estéril ser iniciada no setor de farmacotecnia, esta tem de ser precedida de uma prescrição médica, de um pedido de um SC ou de uma requisição de outro setor dos SFH.

O pedido ou prescrição é rececionado pelo TDT, sendo gerada uma guia de produção. Por vezes, os próprios SFH criam internamente uma guia de produção consoante o prazo de validade da preparação, especialmente nos casos em que é necessário dispor permanentemente de um manipulado em *stock*. De seguida, precede-se ao levantamento dos lotes e quantidades referentes a todas as matérias-primas necessárias à preparação do manipulado, regista-se a guia e, assim, são emitidos a ficha de preparação e o rótulo. O rótulo, que é impresso em duplicado, destina-se a acompanhar o manipulado preparado, contendo as seguintes informações: composição qualitativa e quantitativa do manipulado, forma

farmacêutica, quantidade dispensada e posologia, lote do manipulado, data de preparação, validade, nome do doente, possíveis condições de conservação e via de administração (se externa, coloca-se também a sinalética "uso externo" em fundo vermelho), e fica duplicado na ficha de preparação, que fica arquivada nos SFH.

Antes de iniciar a produção propriamente dita, o manipulador tem de se equipar adequadamente, retirando a bata branca e vestindo uma farda diariamente lavada e própria para o efeito e colocando cobre-sapatos, máscara, touca, bata e luvas, por forma a proteger a preparação de eventuais contaminações. O operador, já devidamente equipado, começa por verificar o estado de limpeza do laboratório, do equipamento e do material a utilizar, procede à pesagem e medição das matérias primas, de forma rigorosa, através de métodos e equipamentos apropriados, e em seguida à preparação, segundo as boas práticas descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho [12].

Após a produção, todos os manipulados são sujeitos a ensaios de verificação, nomeadamente das características organoléticas (aspeto, cor e odor), definição da forma farmacêutica, de acordo com a sua definição da monografia da Farmacopeia, e quantidade a preparar $\pm 5\%$, cuja realização é obrigatória. Além disso, para formas farmacêuticas passíveis de administração por via oral ou otológica, é verificado o valor de pH, de acordo com o valor de referência. Nas situações em que não exista um valor de referência especificado na bibliografia, o mesmo é registado num documento, por forma a que seja criado um histórico de valores para serem consultados.

Os manipulados são embalados e rotulados, segundo as especificações descritas na respetiva ficha de preparação. No final, as embalagens de manipulados destinadas a determinados serviços clínicos são sinalizadas com pictogramas, por forma a esclarecer o seu grau de toxicidade: vermelho para toxicidade elevada, amarelo para toxicidade intermédia e verde para toxicidade reduzida. Contudo, se um manipulado se destinar ao ambulatório para entrega a um doente específico, estes pictogramas não são colados, de modo a não comprometer a adesão à terapêutica por parte do doente.

Posteriormente, procede-se à validação da preparação pelo farmacêutico do setor, que é avaliada como “conforme” ou “não conforme”. Em caso de não conformidade, esta fica registada informaticamente, sendo considerado um indicador de qualidade o número de não conformidades por mês em comparação com o número total de preparações efetuadas.

Além de garantir a qualidade dos produtos produzidos, o farmacêutico deve garantir a qualidade das matérias-primas, utilizando os seus boletins analíticos, e realizar a manutenção dos equipamentos utilizados, como as balanças. As balanças de precisão e analítica utilizadas no laboratório de farmacotecnia são calibradas mensalmente através de massas-padrão, ou seja, através de um conjunto de pesos definidos pelo fornecedor.

4.5. Preparação de água purificada

O laboratório de farmacotecnia possui ainda um purificador de água *Micromeg*, para a produção de água purificada, que é utilizada para a preparação de manipulados de uso externo ou para fins de diagnóstico, podendo ser distribuída pelos SC. Antes de se iniciar a produção de água, a bateria do aparelho e a própria água devem ser verificadas, a cor deve ser verde em ambos os indicadores, e após esta verificação, procede-se então à produção da água purificada.

Toda a água preparada é registada em impresso próprio, onde fica registado o serviço requisitante, o volume preparado, a assinatura de quem preparou e a data e hora de preparação. Este impresso é posteriormente arquivado nos SFH. A avaliação da qualidade físico-química e microbiológica é da responsabilidade de uma entidade externa.

4.6. Reembalagem

A reembalagem de medicamentos orais sólidos aplica-se sempre que é necessária uma dispensa em dose unitária de medicamentos que, por génese de laboratório, não a exibem ou sempre que a apresentação no referido modelo não inclua toda a informação essencial à etapa de distribuição, nomeadamente substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, fornecedor, lote e prazo de validade atribuído.

A área destinada à reembalagem no CHCB possui todo o material e equipamento que garante a proteção, integridade, segurança, higiene e manutenção da estabilidade de todos os medicamentos lá reembalados. Esta encontra-se devidamente equipada com uma máquina

semiautomática de reembalagem (MSAR) e uma máquina automática de reembalagem (FDS). O espaço encontra-se ainda subdividido em áreas distintas, nomeadamente numa área de desblisteramento e fracionamento, uma área de reembalados não conferidos e uma de reembalados conferidos.

Na MSAR são reembalados medicamentos fotossensíveis e medicamento citotóxicos, enquanto que na FDS são reembalados todas as outras substâncias ativas, já que, por um lado, a manga não é opaca, e por isso não protege da luz os fármacos fotossensíveis, e por outro, o citotóxico poderia contaminar o cone por onde passam todos os outros medicamentos. Ao rótulo de cada uma das frações reembaladas é acrescentado um pictograma identificativo do tipo de fração (meio, terço ou quarto), associado às cores do semáforo: vermelho para dosagens mais elevadas; amarelo para dosagens intermédias; e verde para dosagens mais baixas.

A automatização da reembalagem permite diminuir os erros associados ao processo, contudo a necessidade de desblisteramento dos comprimidos/cápsulas que se apresentam acondicionados em blisters constitui um grande entrave, porque o modelo encontra-se adaptado ao sistema americano de frascos. Por outro lado, a FDS atribui um prazo de validade de 6 meses, contados a partir da data de enchimento, exceto se a validade original for inferior a este intervalo, aumentando o desperdício de medicamentos não administrados.

Na área de desblisteramento podemos encontrar uma máquina de desblisteramento manual (Sepha Press Out®), contudo a maior parte dos desblisteramentos efetuados são manuais, com um bisturi numa placa de mármore, segundo técnica assética, já que este equipamento é específico para a marca Labesfal e apenas manuseado em grandes quantidades que justifiquem a sua utilização.

A área de reembalados não conferidos consiste numa prateleira onde se colocam as mangas dos medicamentos que foram reembalados, mas que ainda não foram validados por um farmacêutico. Uma vez validados, o farmacêutico coloca os medicamentos reembalados na prateleira correspondente aos reembalados conferidos.

Durante o meu percurso neste setor, pude efetuar a validação do carregamento da FDS, bem como dos medicamentos reembalados pela FDS e pela MSAR, ambos processos da responsabilidade do farmacêutico. Após verificar integralmente a manga, o rótulo, os dados do medicamento de origem, e o número de unidades reembaladas, anexa-se as cartonagens, para comprovar a operação e garantir a sua rastreabilidade. O lote atribuído ao medicamento reembalado corresponde ao original. No final da validação, o farmacêutico assina o impresso e, caso seja detetada alguma não conformidade, esta é imediatamente corrigida conjuntamente com o TDT e registada num documento próprio para o efeito. Constitui um indicador de qualidade o número de não conformidades, tanto do carregamento da FDS como da reembalagem, relativamente ao total de medicamentos carregados ou reembalados no respetivo dia.

5. Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica é um conceito que envolve uma intervenção farmacêutica cada vez mais direcionada para o doente e centralizada na melhoria dos cuidados de saúde, visando a otimização da terapêutica farmacológica e resultados em saúde que devem conseguir-se com o uso racional dos fármacos, através da eficiência e segurança. O farmacêutico hospitalar não é meramente um dispensador de medicamentos, sendo crucial a sua integração em equipas multidisciplinares, de modo a permitir o acompanhamento clínico do doente e o apoio contínuo aos restantes profissionais de saúde [1].

Assim, para além da distribuição dos medicamentos a doentes internados, o setor de dose unitária dos SF possui também a responsabilidade do desenvolvimento das atividades de farmácia clínica, com exceção da consulta farmacêutica, efetuada pelo ambulatório.

5.1. Acompanhamento da visita clínica

A presença do farmacêutico nas equipas clínicas permite reduzir os erros com a medicação, melhorar significativamente os resultados que os doentes obtêm com a terapêutica, aumentar a relação custo-efetividade do plano terapêutico e promover a mudança dos padrões de qualidade da prescrição em populações especiais de doentes [2]. Assim, no CHCB, o farmacêutico integra equipas multidisciplinares que realizam visitas semanais aos serviços de Cirurgia 1 e 2, Medicina 1 e 2, Gastreenterologia. Os serviços de UAVC e UCI optam por realizar reuniões clínicas, ao invés das visitas clínicas, nas quais os diversos profissionais de saúde que integram a equipa multidisciplinar se reúnem numa sala para discutir o historial clínico do doente, rever o perfil farmacoterapêutico e elaborar planos de ação.

Ao longo do meu período de estágio, tive a oportunidade de acompanhar a visita clínica a vários serviços, nomeadamente Cirurgia 2, Gastreenterologia, UAVC e UCI nas quais o farmacêutico pode dar parecer de toda a terapêutica farmacológica instituída, dose administrada, via de administração, potenciais interações e deteção de eventuais efeitos secundários, propondo alterações fundamentadas à terapêutica, em caso de disparidade. Após as visitas, as intervenções farmacêuticas realizadas são registadas numa plataforma informática anteriormente referida aquando da validação da prescrição.

A presença regular do farmacêutico nos SC demonstra interesse, competência e confiança junto da equipa de saúde que trabalha com um objetivo comum, o bem-estar do doente. Por tudo isto, no CHCB, pretende-se aumentar o acompanhamento das terapêuticas dos doentes e promover a interligação dos serviços, bem como aumentar o número de visitas realizadas aos SC sem visita clínica organizada, sendo mesmo um indicador de qualidade.

5.2. Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica é um ramo da farmácia hospitalar que permite a caracterização da evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo, podendo ser empregue para precisar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração oportuna no local de ação, possibilitando assim a administração da dose certa para o doente certo, sem perigo de sobredosagem ou subdosagem [1].

A aplicação da farmacocinética ao controlo terapêutico individualizado é orientada por determinações analíticas de concentrações séricas do fármaco e tem como objetivo a individualização posológica e otimização dos tratamentos farmacológicos, de modo a obter a máxima eficácia terapêutica com a mínima incidência de efeitos adversos. Mediante proposta do médico, ou por autonomia do farmacêutico, os SFH possibilitam a monitorização sérica de fármacos associados a uma janela terapêutica estreita e efeitos adversos graves, como é o caso dos antibióticos gentamicina, amicacina e vancomicina.

Para efetuar o estudo farmacocinético, o farmacêutico preenche um impresso com os dados do doente, o diagnóstico e o histórico de administração terapêutica e o processo inicia-se com a colheita e doseamento de fármaco pelo laboratório de patologia clínica após um pedido realizado pelo médico. Conhecida a concentração sérica do fármaco e outros parâmetros clínicos, nomeadamente a creatinina e a ureia, o farmacêutico analisa e interpreta estes dados através do programa informático *Abbottbase PK System*, que possibilita o cálculo de parâmetros farmacocinéticos individuais do doente, baseados em valores individuais, dados populacionais e critérios farmacodinâmicos. Por último, o farmacêutico propõe o esquema posológico mais adequado, tendo em conta as concentrações séricas no estado estacionário previstas pelo programa e a gravidade do diagnóstico associado. Qualquer monitorização realizada fica depois registada num documento de contabilização das monitorizações farmacocinéticas.

Relacionado com este processo encontra-se um indicador de qualidade, que tem como objetivo monitorizar o número de propostas de monitorizações farmacocinéticas aceites vs. número de monitorizações realizadas.

6. Farmacovigilância

Em Portugal, a entidade responsável pelo acompanhamento, coordenação e aplicação do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), criado em 1992, é o INFARMED [1].

Todos os profissionais de saúde têm a responsabilidade de participar ativamente na vigilância do doente, notificando o Infarmed em: todas as suspeitas de reações adversas medicamentosas (RAM) graves, mesmo que já descritas; todas as suspeitas de RAM não descritas mesmo que não sejam graves; todas as suspeitas de aumento da frequência de

reações adversas (graves e não graves); e qualquer caso de suspeita de RAM que preocupe o profissional de saúde.

O CHCB, para além de constituir uma unidade de farmacovigilância nacional, por se tratar de uma instituição de saúde, possui também um sistema de farmacovigilância ativa interno, que foi desenvolvido com vista a monitorizar determinados fármacos, tanto os que foram introduzidos *de novo* no guia farmacoterapêutico do hospital, como aqueles que, devido ao seu perfil de efeitos adversos e potencial de toxicidade, necessitam de monitorização adicional. Atualmente, este projeto abrange os seguintes fármacos: afatinib, osimertinib, sirolimus, talidomida, teriflunomida e vismodegib. Neste âmbito, tive a oportunidade de elaborar o impresso de farmacovigilância ativa referente ao bioequivalente do etanercept (benepali).

O impresso próprio está pré-preenchido com a designação do fármaco, marca comercial, posologia, via de administração e efeitos adversos descritos no RCM, consoante a sua frequência, gravidade e relação causal.

Numa primeira fase, o doente é identificado, bem como a indicação terapêutica do fármaco, e é questionado de forma ativa, e posteriormente de reação a reação, devido à dificuldade de associação entre o efeito secundário e o medicamento. Efeitos secundários mais específicos, como alterações hepáticas, são perguntados diretamente ao médico. Numa segunda fase, são avaliadas as atitudes à reação adversa, ou seja, se o medicamento foi suspenso ou houve alteração da posologia e, se aplicável, avaliada a reintrodução do fármaco. A monitorização do número de fármacos incluídos em farmacovigilância ativa constitui um indicador de qualidade.

7. Ensaio clínico

Segundo a Lei nº 21/2014 de 16 de abril, alterada pela Lei nº 73/2015 de 27 de julho, define-se ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [13].

Para se dar início a um ensaio clínico é necessária a realização de uma reunião com o promotor, responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um ensaio clínico. Este possui uma autorização prévia do CA do Infarmed, que sujeita o protocolo a um parecer prévio da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). A CEIC é o organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos e de garantir a mesma junto do público, a quem compete emitir o parecer único.

No CHCB, o farmacêutico, em apoio do Sector de Ensaios Clínicos (SEC), colabora ativamente no circuito do medicamento experimental, com uma equipa multidisciplinar. Visando otimizar todo o processo, mesmo que a tempo parcial, é responsável pela: participação nas reuniões, tanto iniciais com o promotor, como quaisquer outras possíveis de se realizar com a equipa; organização e gestão de toda a documentação relativa ao ensaio clínico, tanto a fornecida pelo promotor como toda a documentação interna de controlo, exigida por lei ou não; gestão de todo o *stock* de medicamento experimental e manutenção de todos os registos associados a este, no que toca à receção, armazenamento (lotes, *stock* e prazos de validade), validação da prescrição, dispensa, devoluções e encerramento e arquivo do ensaio clínico.

A receção dos medicamentos experimentais é efetuada numa plataforma global, através da introdução do número referente à remessa. Os medicamentos podem vir acompanhados de dispositivos de registo de temperatura, que monitorizam as variações de temperatura ao longo do transporte. Quando isto se verifica, o farmacêutico do ensaio tem de verificar se ocorreu algum desvio de temperatura durante o transporte e documentar devidamente essa informação de acordo com as instruções fornecidas pelo promotor. Após a receção, os medicamentos experimentais são armazenados no armazém geral, em armário específico para o efeito (armário SEC 1), que se encontra dividido por ensaio clínico para evitar possíveis erros de trocas de medicamentos. A temperatura deste armário é diariamente controlada e registada por um dos farmacêuticos responsáveis pelo SEC.

A dispensa realiza-se numa sala própria para o atendimento dos ensaios clínicos, que é também utilizada para toda a gestão que este circuito implica. Nesta sala encontram-se dois armários fechados e de acesso restrito: SEC 2 e SEC 3. O armário SEC 2 armazena a medicação devolvida pelos participantes e que aguarda recolha por parte do promotor para contabilização e posterior destruição. O armário SEC 3 contém toda a documentação referente aos ensaios clínicos a decorrer no hospital, registos de medição de temperatura, legislação e outra documentação de apoio. Durante a dispensa, o farmacêutico procede a todo o aconselhamento necessário, prestando informação verbal e/ou escrita, certificando-se que o doente entendeu todas as instruções dadas, nomeadamente a importância da devolução da medicação não utilizada, já que, a quantidade de medicamentos devolvidos permite ao farmacêutico avaliar a adesão terapêutica do doente. O farmacêutico ainda regista adequadamente esta dispensa nos formulários existentes para o efeito.

Para cada ensaio, existe um arquivo informático de toda a documentação necessária, para justificar os atos praticados. O dossier final do estudo deve ser organizado, selado e arquivado nos SFH por um período de pelo menos 15 anos após o encerramento do ensaio, não devendo em caso algum ser destruído sem ter sido obtida a aprovação escrita pelo promotor. Promovendo a gestão da qualidade desta atividade, os ensaios clínicos têm como indicadores a monitorização dos registos e avaliação da terapêutica.

8. Reconciliação Terapêutica

A reconciliação terapêutica consiste no processo de atualização da lista de medicamentos que o doente deve fazer no domicílio de modo a impedir duplicações, omissões ou outros erros de medicação. Segundo a Direção Geral de Saúde (DGS), esta é considerada uma importante solução na prevenção de erros associados ao medicamento e na promoção da segurança do doente [14].

O CHCB foi um hospital pioneiro no desenvolvimento de uma ferramenta de reconciliação terapêutica, o Cartão de Medicação (CM) do utente. Este é elaborado pelo médico, recorrendo a uma base de dados informatizada, durante a consulta ou no momento da alta do doente. O objetivo é efetuar a reconciliação terapêutica do historial de medicação do doente e educá-lo acerca dos medicamentos que este terá efetivamente de tomar, da indicação terapêutica de cada um e de possíveis efeitos adversos. Da parte exterior do CM constam os dados de identificação do doente, do médico responsável, do médico de família, o serviço de internamento, entre outros. No interior do cartão, existe uma tabela atualizada da medicação que o doente se encontra a tomar, a hora de administração com o auxílio de pictogramas, a medicação a suspender, observações pertinentes, como a forma de tomar e armazenar os medicamentos, possíveis efeitos secundários e interações.

Os SFH do CHCB, em articulação com os serviços de informática, são responsáveis pela atualização mensal da base de dados, inserindo os medicamentos que foram recentemente introduzidos no mercado e removendo os medicamentos revogados, de acordo com o INFARMED. Nessa base de dados, cada ficha de medicamento inclui o nome da substância ativa, marcas comerciais, dosagem, forma farmacêutica, objetivo terapêutico, bibliografia, data e responsável pela atualização.

O CM traz visíveis vantagens para os utentes do hospital, principalmente doentes polimedicados, uma vez que minimiza os erros associados ao uso do medicamento, promovendo o uso racional do mesmo e melhorando a adesão à terapêutica e aumenta a segurança do doente, para além de ser uma ferramenta de fácil transporte e consulta ao ser dado em papel ao doente com um custo reduzido, útil e muito bem aceite. A sua principal limitação é o facto de apenas poder ser gerado, atualizado ou consultado informaticamente a nível interno do CHCB, já que o programa informático não se encontra disponível noutras instituições de saúde. No entanto, qualquer alteração à terapêutica do doente efetuada fora do hospital (por exemplo, medicamentos não sujeitos a receita médica dispensados na farmácia ou medicamentos prescritos pelo médico de família) pode igualmente ser registada à mão no CM do utente. Desta forma, durante a próxima consulta, o mesmo já pode ser devidamente atualizado através do programa informático. Apesar desta possibilidade, não há, contudo, garantias de que seja sempre usado em locais que não possuam o sistema ou que existe sempre a preocupação de realizar a reconciliação terapêutica.

9. Informação do medicamento

A informação do medicamento constitui uma das inúmeras atividades desenvolvidas pelo farmacêutico hospitalar, sendo de extrema importância no que diz respeito ao aconselhamento e à prestação de informação. No exercício da sua profissão diária, o farmacêutico presta imensa informação com suporte científico, que pode ser solicitada quer por outros profissionais de saúde, quer por doentes, em que a resposta terá sempre como objetivo a promoção do uso correto e racional do medicamento.

A informação que pode ser prestada pelo farmacêutico pode ser passiva ou ativa [1].

A informação passiva consiste na resposta às questões colocadas por outros profissionais de saúde, com o intuito de esclarecer qualquer dúvida relacionada com o uso do medicamento. Na cedência de informação prestada a outros profissionais de saúde, os SFH possuem um programa informático que permite registar cada informação que é fornecida. Todas as sugestões propostas pelos farmacêuticos e aceites pelos médicos e enfermeiros são registadas, anotando qual o farmacêutico responsável pela mesma, tipo de intervenção que se realizou e se esta possuiu impacto financeiro, tornando assim evidente o importante papel do farmacêutico hospitalar não só perante a terapêutica dos doentes, mas também em ganhos nos cuidados de saúde. Outro objetivo deste registo é agilizar o tempo de resposta a perguntas que já foram previamente colocadas. Este tempo de resposta constitui também um indicador de qualidade, monitorizando-se a percentagem de respostas com tempo superior a 30 minutos.

A informação ativa é fornecida por iniciativa dos SFH e surge da necessidade de informação relativamente a medicamentos específicos ou a temáticas relacionadas com o uso correto do medicamento. A elaboração de folhetos informativos é uma das atividades que consta da informação ativa, sendo que durante o meu estágio tive a oportunidade de atualizar vários folhetos informativos. Estes ajudam a simplificar a interpretação das bulas, muitas vezes extensas e ignoradas pelo doente, bem como consolidar conhecimentos de vários fármacos acerca do seu modo de administração, efeitos adversos, interações medicamentosas e alimentares, e conservação.

No setor de ambulatório, por forma a promover uma terapêutica racional, eficaz e segura, o farmacêutico cede a medicação ao doente através de informação verbal com uma linguagem clara, simples, objetiva e compreensível, adaptada ao nível sociocultural do doente, bem como à sua idade, já que a maioria dos doentes são idosos, que é reforçada com informação escrita, sob a forma de folhetos informativos. Além disso, são também cedidos pictogramas em formato autocolante, com símbolos representativos adaptados a todos os níveis socioculturais, cujo seu significado é explicado personalizadas. Os pictogramas são imagens simples que transmitem ao doente informações importantes sobre os medicamentos, como “tomar antes das refeições” ou “guardar no frigorífico”, tendo sido este sistema de sinalética desenvolvida pelos SFH do CHCB. São informados os benefícios a esperar do

tratamento, as instruções e precauções para a toma, as reações adversas e interações esperadas, e o que fazer em situações comuns associadas ao medicamento. Além de dar a conhecer o medicamento, o farmacêutico tenta motivar o doente a aderir à terapêutica. No discurso é reforçada a responsabilidade do doente na utilização da sua terapêutica, sendo o mesmo esclarecido sobre as consequências do não cumprimento do plano terapêutico, da não comparência às consultas ou ações em caso de perda dos medicamentos ou roubo. No final da dispensa, é reforçada a data do próximo ato de dispensa e a data da próxima consulta médica. Na primeira cedência de um medicamento, por forma a assegurar esta responsabilização, o doente assina um termo de responsabilidade.

Durante o meu período de estágio, efetuei ainda um trabalho de pesquisa sobre a gemcitabina, que pode ser usada isoladamente ou com outros medicamentos contra o cancro. A gemcitabina é um análogo de nucleosídeo com indicação para o cancro do pulmão de células não pequenas, cancro pancreático, cancro da bexiga e cancro da mama. É um antimetabolito que previne que certas proteínas, necessárias para o crescimento do tumor, se formem. O seu mecanismo de ação passa por inibir a timidilato sintetase, que conduz à inibição da síntese de ADN e consequente morte celular [15].

Outro trabalho de pesquisa desenvolvido por mim durante o período de estágio no CHCB foi sobre a doença de Gaucher. A doença de Gaucher é uma doença metabólica rara de transmissão autossómica recessiva que resulta de uma deficiência da enzima lisossómica β -glucosidase ácida. Esta enzima decompõe a glucosilceramida, um componente fundamental da estrutura lipídica da membrana celular, em glucose e ceramida. Em indivíduos com doença de Gaucher, a degradação da glucosilceramida é insuficiente, levando à acumulação de grandes quantidades deste substrato dentro dos lisossomas dos macrófagos (denominados “células de Gaucher”), originando patologia secundária generalizada. As células de Gaucher encontram-se, predominantemente, no fígado, baço e medula óssea e, ocasionalmente, no pulmão, rim e intestino. As manifestações mais frequentes da doença são hepatosplenomegalia, trombocitopenia, anemia e doença óssea. É provável que membros da família do doente sejam afetados. Em caso de suspeita deve efetuar-se a análise dos níveis de atividade enzimática da glucocerebrosidase em cartão com mancha de sangue seco.

10. Sistema Informático

O trabalho realizado pelos SFH é quase na sua totalidade suportado pelo *software* Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), desenvolvido pela *Glintt*, que é compatível com o *software* S-Clínico Hospitalar, usado por quase todos os serviços clínicos (SC) do CHCB, com exceção dos serviços de internamento, Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC).

O SGICM, aplicável ao longo do circuito do medicamento, permite realizar e conferir o estado das encomendas; conhecer e gerir *stocks* e movimentos dos medicamentos e produtos

farmacêuticos; aceder a informação relativa aos medicamentos; rececionar, validar e cumprir a prescrição; e realizar consumos diretos a doentes e serviços. As suas principais vantagens incluem, entre outras, o conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, a diminuição de erros associados ao medicamento, como interações e contraindicações, a racionalização da terapêutica e dos produtos farmacêuticos, um maior controlo de todos os custos associados à terapêutica, a redução do tempo dedicado à gestão e o aumento do tempo dedicado aos cuidados dos doentes nas enfermarias.

11. Normas e sinalética de segurança: gestão de risco do medicamento

Os SFH desenvolveram uma estratégia de normas e sinalética de segurança para medicamentos que requerem maior cuidado, nomeadamente medicamentos potencialmente perigosos, medicamentos de diluição obrigatória, medicamentos com embalagens idênticas, medicamentos disponíveis em dosagens diferentes, e medicamentos LASA. Esta tem como objetivo assegurar uma gestão adequada e promover a segurança do doente, e é aplicada em todos os serviços onde existem fármacos, nomeadamente nos *stocks* da farmácia, *stocks* de apoio aos SC e nos carros de reposição por níveis.

Os medicamentos potencialmente perigosos são medicamentos de elevado risco para o doente e estão sinalizados com um triângulo amarelo com um ponto de exclamação no seu interior. A sua identificação é importante tanto para o seu reconhecimento e diferenciação, como para a normalização do seu armazenamento, preparação e administração, com disponibilização restrita aos SC, como é o caso dos citotóxicos, dos eletrólitos e algumas soluções concentradas. Os fármacos que requerem diluição obrigatória, como os eletrólitos concentrados, estão rotulados a vermelho com essa indicação.

Os medicamentos com embalagens idênticas, armazenados na mesma gaveta ou lado a lado, estão sinalizados com um sinal stop, por forma a evitar confusão na sua distribuição. Os medicamentos com dosagens diferentes, armazenados lado a lado na prateleira ou na mesma gaveta, estão sinalizados com uma sinalética do tipo semáforo, no qual o verde diz respeito à dosagem mais baixa, o amarelo à dosagem intermédia e o vermelho à dosagem mais elevada.

Os medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) são medicamentos que possuem escrita ou fonética semelhante e estão identificados com a alteração do grafismo da DCI, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas e sublinhado, como por exemplo “CIPROfloxacina” e “LEVOfloxacina”. Todos os medicamentos pertencentes aos grupos referidos anteriormente, estão disponibilizados em papel ou online na *intranet* em formato de guia. Estas listagens podem sofrer alterações com a introdução de novos medicamentos no meio hospitalar, por isso são atualizadas anualmente.

No setor da DIDDU, no caso de existirem nomes idênticos em duas ou mais gavetas de um mesmo serviço, as mesmas são identificadas com uma etiqueta com a designação “Nomes Idênticos”, por forma a prevenir qualquer erro associado tanto à preparação da medicação

por parte dos TDT, como à administração da mesma pelos enfermeiros. São considerados nomes idênticos um ou mais nomes iguais, nomes invulgares, ou qualquer outra situação que se considere como risco.

Neste setor, durante a conferência da medicação, são ainda identificados os medicamentos injetáveis a administrar em dose inferior à preconizada, colando na ampola uma etiqueta com a designação “dose parcial”, por forma a alertar os enfermeiros aquando da preparação da medicação. Igualmente durante a conferência da medicação, procede-se sempre ao registo dos lotes de determinados medicamentos, como medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, fatores estimulantes de hematopoiese, medicamentos anti-infecciosos e anticorpos monoclonais. Tratam-se de medicamentos que, devido ao seu perfil de efeitos adversos, requerem uma farmacovigilância mais cuidada, pelo que o registo dos respetivos lotes garante a rastreabilidade do mesmo no sentido de notificar alguma reação adversa medicamentosa.

12. Conclusão

O estágio curricular nos SFH do CHCB foi uma experiência muito enriquecedora, tendo contribuído para consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo destes cinco anos de formação que constituem o MCF. Este permitiu-me não só a aplicação de conhecimentos técnico-científicos, mas também uma aprendizagem baseada na participação ativa dentro de uma equipa dinâmica que trabalha de acordo com um sistema de gestão de qualidade exigente.

O contacto com as várias áreas de intervenção farmacêutica permitiu-me compreender, verdadeiramente, a pluralidade da profissão farmacêutica, verificando, neste âmbito, um esforço no sentido de manter uma atualização constante dos conhecimentos técnico-científicos, a capacidade de usar a experiência profissional de cada um para melhorar o serviço, assim como a vontade de trabalhar de forma integrada com os outros profissionais.

Para além disso, senti que este estágio me desafiou a vários níveis, permitindo-me desenvolver o meu espírito crítico e o meu sentido de autonomia e responsabilidade, bem como crescer enquanto pessoa e enquanto futura farmacêutica. O presente estágio lembrou-me ainda da responsabilidade que é fazer parte de uma classe profissional que necessita de continuar a dar provas daquilo que pode oferecer na prestação de cuidados de saúde.

Por toda os conhecimentos e capacidades que me permitiram adquirir, assim como por toda a disponibilidade e simpatia demonstrada por toda a equipa dos SFH do CHCB, o meu mais sincero agradecimento.

13. Bibliografia

- [1] F. Conselho Executivo do Plano de Reestruturação da Farmácia Hospitalar: Brou MHL, P.E. JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, Manual da Farmácia Hospitalar, Infarmed, 2005.
- [2] M.B. Parra A, Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
- [3] Portaria n.º 48/2016 - Diário da República n.º 57/2016, Série I de 2016-03-22 - DRE, (n.d.). https://dre.pt/home/-/dre/73934158/details/maximized?p_auth=VXXe2Bfc (accessed June 7, 2018).
- [4] Despacho 13447-B/2015, 2015-11-20 - DRE, (n.d.). <https://dre.pt/pesquisa/-/search/71066529/details/normal?l=1> (accessed June 12, 2018).
- [5] INFARMED I.P., Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro (DR, 2.ª Série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000) Registo de medicamentos derivados de plasma, (2000).
www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEU%0ATICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despacho_1051-2000.pdf.
- [6] Decreto-Lei n.º 15/93 - Diário da República n.º 18/1993, Série I-A de 1993-01-22 - DRE, (n.d.). [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/585178/details/normal?q=Decreto-lei+nº 15%2F93%2C de+22+de+Janeiro](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/585178/details/normal?q=Decreto-lei+n%20F93%2C+de+22+de+Janeiro) (accessed March 22, 2018).
- [7] Decreto Regulamentar n.º 61/94 - Diário da República n.º 236/1994, Série I-B de 1994-10-12 - DRE, (n.d.). [https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/619306/details/normal?q=%5BAprova+os+modelos+de+livros+de+receitas+e+médico-veterinária%2C de+registo+e+de+requisições+de+estupefacientes+e+substâncias+psicotrópicas+%28anexas+ao+D](https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/619306/details/normal?q=%5BAprova+os+modelos+de+livros+de+receitas+e+médico-veterinária%2C+de+registo+e+de+requisições+de+estupefacientes+e+substâncias+psicotrópicas+%28anexas+ao+D) (accessed March 26, 2018).
- [8] Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar, (n.d.). https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_citotoxicos_16297557285941255f09f07.pdf (accessed February 19, 2018).
- [9] H. Okamoto, A. Nagatomo, H. Kunitoh, H. Kunikane, K. Watanabe, Prediction of carboplatin clearance calculated by patient characteristics or 24-hour creatinine clearance: a comparison of the performance of three formulae, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 42 (1998) 307-312. doi:10.1007/s002800050822.
- [10] Carboplatin AUC Dose Calculation (Calvert formula) Calculator, (n.d.). <https://reference.medscape.com/calculator/carboplatin-auc-dose-calvert> (accessed February 15, 2018).
- [11] K.R. Loughlin, J.A. Generali, Prescription drugs : alternative uses, alternative cures : over 1,500 new uses for FDA-approved drugs, Pocket Books, 2007.
- [12] Portaria n, (n.d.). http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a (accessed February 18, 2018).
- [13] C. Lei, investigação clínica , no sentido de fixar as condições em que os monitores , auditores e inspetores podem aceder ao registo dos participantes em estudos clínicos, (2015).
- [14] Direção-Geral da Saúde, (n.d.). <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182016-de-30122016.aspx> (accessed May 30, 2018).
- [15] Gemcitabina - Informação Geral | INDICE.eu - Toda a Saúde, (n.d.). <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/gemcitabina/informacao-geral> (accessed June 1, 2018).

Capítulo 3: Estágio em Farmácia Hospitalar no IPOFG

1. Introdução

O atual plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), da Universidade da Beira Interior (UBI), contempla a realização de um Estágio Curricular, o qual visa ser um elo de ligação entre os conhecimentos técnico-científicos e a prática profissional. A vertente da Farmácia Hospitalar é uma das vertentes onde o farmacêutico é um profissional de saúde com um papel de excelência no controlo integral do circuito do medicamento. Assim, o presente estágio decorreu nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial (IPOFG, E.P.E.), no período de 19 de março e 1 de junho de 2018, sob a notável orientação da Dr.^a Florbela Braga e restante equipa.

O IPO-Porto é uma instituição que prima pela qualidade e excelência dos serviços prestados e dos profissionais de saúde que a constituem. Os seus SFH estão estruturados para o desempenho de múltiplas e complexas funções, determinadas quer pela assistência ao doente, quer pelo ensino e investigação, constituindo uma experiência única de aprendizagem em contexto real.

O presente relatório pretende, deste modo, descrever e demonstrar os conhecimentos obtidos e a experiência desenvolvida no decorrer do estágio, bem como todas as situações que considero relevantes e que contribuíram para a sua valorização.

2. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do IPO-Porto encontram-se no piso 1 do edifício principal, com horário de funcionamento de segunda a sexta-feira, das 9h até às 17h30, encerrando à hora de almoço, das 13h às 14h.

Estes Serviços integram uma rede de cuidados multidisciplinares ao doente, permitindo garantir as necessidades na área do medicamento e assegurar a segurança, eficácia e qualidade em todo o circuito do medicamento. Estes integram ainda a prestação de informação e esclarecimentos ao doente e profissionais de saúde, na área do medicamento.

Os SFH são assim um elo fundamental para a garantia de cuidados de excelência aos doentes, salvaguardando o controlo integral do circuito do medicamento e promovendo a evolução técnica e científica através da colaboração na investigação e ensino.

Os SFH do IPO-Porto encontram-se organizados em vários serviços:

- Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ);

- Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE)
- Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE);
- Unidade de Ensaio Clínicos (UEC);
- Distribuição de Medicamentos em Regime de Ambulatório;
- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU);
- Distribuição Tradicional/Clássica;
- Centro de Informação de Medicamentos;

A gestão de medicamentos pode definir-se como o conjunto de procedimentos efetuados pelos SFH, de modo a garantir o correto uso e dispensa dos medicamentos a nível hospitalar [1]. O setor de Aquisição e Logística dos SFH é coordenado por um farmacêutico responsável pelas atividades de seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos e produtos farmacêuticos. Este setor é ainda constituído por um TDT, um AO e vários administrativos afetos ao Serviço de Logística Hospitalar.

2.1. Seleção de medicamentos e produtos farmacêuticos

O IPO-Porto, tal como todos os hospitais, dispõe de um Guia Farmacoterapêutico que tem em conta as suas necessidades terapêuticas próprias, nomeadamente em relação às valências clínicas existentes, além de critérios de eficácia, segurança e custos. A seleção de medicamentos a incluir ou excluir deste Guia Farmacoterapêutico é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), que se baseia em evidência científica de qualidade e no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM).

O farmacêutico responsável pelo setor de Aquisição e Logística pertence à CFT, sendo um dos responsáveis pela seleção dos medicamentos usados em âmbito hospitalar. O farmacêutico deve sinalizar à CFT oportunidades de concentração da prescrição, de forma a obter melhores condições de aquisição, e elaborar estudos de impacto económico dos fármacos cuja inclusão ao Guia Farmacoterapêutico do hospitalar é proposta.

2.2. Aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos

A aquisição de medicamentos é efetuada pelos SFH em articulação com o SLH. Diariamente, é realizado pelo Setor de Aquisições e Logística dos SFH um pedido de compra ao Serviço de Logística Hospitalar, via eletrónica, para os artigos cujo *stock* se encontre abaixo do ponto de encomenda, de forma a evitar rutura de *stock*. O SLH analisa o pedido, emite uma nota de encomenda e envia-a para o fornecedor. O ponto de encomenda de cada medicamento ou produto é estipulado de acordo com estimativas de consumo, com base no consumo médio mensal no último ano e no consumo do mês anterior. As estimativas dos pontos de encomenda são atualizadas mensalmente relativamente a medicamentos das classes A e B e uma a duas vezes por ano no caso de medicamentos da classe C - a classificação ABC diz respeito ao

impacto económico de um determinado produto, sendo o grupo A respeitante aos artigos de maior impacto C aos económico e artigos de menor impacto, que têm geralmente um maior *stock*. Esta estimativa é relativamente fácil quando se consideram medicamentos de consumo regular, pelo contrário, para medicamentos que apresentam consumos irregulares, esta estimativa é complicada, pelo que se torna importante a definição de *stocks* teóricos de medicamentos emergentes tendo em conta uma suposta necessidade. Além do ponto de encomenda, é também preciso definir os *stocks* máximos, de forma a determinar a quantidade a adquirir.

Existem vários tipos de procedimentos possíveis de aquisição, nomeadamente: aquisição centralizada pelos Serviços Partilhados pelo Ministério da Saúde (SPMS) e publicada no Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde (CAPS); consultas ao abrigo do CAPS; concursos limitados; concursos internacionais; consulta direta com os fornecedores; negociação, com ou sem publicação prévia de anúncio; e requisições urgentes a fornecedores locais, como farmácias comunitárias. Para que o processo de aquisição seja o mais vantajoso para o Hospital, o farmacêutico deve manter-se informado das condições de venda propostas por cada laboratório e armazenista e ter capacidade de promover negociações e parcerias com a indústria. No entanto, o processo centralizado através de Contratos Públicos de Aprovisionamento, com recurso ao Catálogo de Aprovisionamento Público de Saúde, é bastante favorável, permitindo melhores condições de negócio e diminuição do trabalho administrativo das instituições, sendo desta forma que a maioria dos medicamentos são adquiridos.

2.2.1. Pedidos de Autorização de Utilização Especial

Os pedidos de Autorização de Utilização Especial (AUE) surgem da necessidade do uso de medicamentos que, embora não possuam AIM ou não estejam comercializados em Portugal, são imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias. Estas autorizações são concedidas para medicamentos que já pertençam ao Formulário Nacional de Medicamentos e que os hospitais do SNS necessitam de adquirir de forma recorrente. Cada pedido de AUE diz respeito a um único medicamento e a uma dada quantidade considerada necessária para o ano a que se refere o pedido. Caso haja necessidade de maior quantidade de um determinado medicamento, deve ser realizada uma adenda ao pedido de AUE.

2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos

O circuito do medicamento consiste no percurso que os medicamentos fazem desde que entram no hospital até que chegam ao doente, englobando várias etapas. A primeira destas etapas é a receção de encomendas.

As encomendas são entregues no cais do Serviço de Apoio à Logística (SAL). Assim todos os medicamentos que chegam ao IPO são rececionados pelo SAL, que verifica a encomenda, confirmando no documento que a acompanha, que pode ser guia de remessa, guia de transporte ou fatura, se o medicamento rececionado corresponde ao encomendado. Para isto verifica a denominação comum internacional, dosagem, forma farmacêutica, se a quantidade enviada corresponde à encomendada, o lote e a validade. Depois de devidamente conferidos e de se verificar que os medicamentos possuem condições de armazenamento adequadas, é dada a entrada no *stock* informático e é emitida uma guia de entrada.

Os citotóxicos são rececionados de forma segregada dos restantes medicamentos sendo colocados numa caixa suck amarela, devidamente identificada, destinada ao seu transporte. A zona de receção de encomendas dispõe ainda de um *kit* de derrame de citotóxicos composto por vestuário e utensílios descartáveis, a ser usado em caso de acidente.

As matérias-primas devem vir acompanhadas do respetivo boletim de análise. Durante a receção, deve ser verificado se o boletim de análise fornecido corresponde à matéria-prima efetivamente recebida, confrontando a denominação do produto e o número do lote inscritos no rótulo da embalagem com os mesmos dados inscritos no boletim de análise. Deve ainda ser verificado se a matéria-prima está acondicionada no recipiente adequado, tendo em conta as exigências farmacopeicas estabelecidas na respetiva monografia, designadamente quanto a estanquicidade e proteção da luz; se a matéria-prima foi entregue pelo fornecedor em conformidade com as exigências de conservação estabelecidas na respetiva monografia farmacopeica; se os caracteres organoléticos da matéria-prima, designadamente o seu estado físico, aspeto, coloração e odor, correspondem aos inscritos na respetiva monografia farmacopeica ou noutra compêndio idóneo e também aos inscritos no respetivo boletim de análise; se o boletim de análise da matéria-prima contempla os ensaios inscritos na respetiva monografia da farmacopeia adotada para a sua elaboração e se os resultados desses ensaios cumprem as especificações.

Na receção de materiais de embalagem, no caso de embalagens primárias, deve igualmente ser verificado, caso exista, se o boletim de análise fornecido contempla os ensaios inscritos na farmacopeia ou no livro de referência adotado para a sua elaboração e se os resultados desses ensaios cumprem com as especificações. Em caso de rejeição, devolver os recipientes ao fornecedor ou proceder à sua eliminação observando as normas de eliminação de embalagens.

De seguida, os medicamentos são transportados até aos SFH, juntamente com a guia de entrada e um duplicado, e um TDT verifica se a quantidade que entrou em *stock* corresponde à que foi entregue, rubricando a guia de entrada e o seu duplicado. Este último deve ser novamente enviado para o SAL, enquanto que a guia de entrada fica arquivada nos SFH.

Nesta fase, os estupefacientes e psicotrópicos são rececionados com maior cuidado, sendo a sua conferência efetuada por um farmacêutico que verifica se o medicamento vem acompanhado do respetivo Anexo VII. Este permanece arquivado nos SFH.

2.4. Armazenamento

Após serem rececionados pelo SAL, os medicamentos são enviados para a farmácia onde são armazenados. O armazenamento dos medicamentos no IPO pode ser feito no armazém geral ou no armazém de soluções de grande volume, antissépticos e desinfetantes. Este armazenamento deve seguir o princípio do First Expire, First Out (FEFO), ou seja, os medicamentos são armazenados de modo que os medicamentos com prazos de validade mais curtos sejam os primeiros a sair.

Os primeiros medicamentos a serem armazenados são os medicamentos termolábeis e fotossensíveis, por questões de estabilidade, e os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, que necessitam de um elevado controlo devido à sua associação a atos ilícitos.

Na distribuição tradicional é onde podemos encontrar a maior quantidade de medicamentos, armazenados, por ordem alfabética de DCI, em estantes com prateleiras. O local de cada medicamento na estante encontra-se identificado com rótulos, onde constam a denominação comum internacional, dosagem, forma farmacêutica e código interno do medicamento. Nestas estantes encontramos primeiro os medicamentos antibacterianos, antifúngicos e antivíricos, de seguida formas farmacêuticas orais sólidas, como comprimidos, cápsulas e drageias, soluções orais, soluções para inalação e formas farmacêuticas para aplicação retal, como supositórios e enemas e, por fim, o material de penso e as formas farmacêuticas de aplicação tópica, como pomadas e cremes. Ainda na distribuição tradicional, mas separados destes medicamentos, estão a nutrição entérica, material desinfetante e antisséptico, meios de contraste, medicamentos de hormonoterapia, alguns antineoplásicos e imunomoduladores e medicamentos termolábeis, acondicionados em frigoríficos com temperaturas entre os 2°C e os 8°C. Os medicamentos citotóxicos encontram-se também armazenados no armazém da distribuição tradicional, mas num armário fechado, assim como os medicamentos que necessitam de um controlo especial.

As soluções injetáveis de grande volume e algum material desinfetante e antisséptico, encontram-se armazenadas num armazém à parte, em paletes devidamente identificadas.

As matérias-primas destinadas à preparação de fórmulas não estéreis, são armazenadas, por ordem alfabética, num armário localizado na UPNE, juntamente com o material de laboratório, de modo a facilitar o seu acesso por parte do operador.

Os materiais de embalagem não devem ser armazenados em locais expostos à luz direta do sol e pós e poeiras.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, como necessitam de condições especiais de segurança, encontram-se armazenados, devidamente identificados, num armário fechado perto do gabinete dos farmacêuticos, de modo a que estes controlem rigorosamente as suas entradas e saídas.

Na distribuição individual diária em dose unitária, para além dos medicamentos que se encontram no *Kardex*®, existe um pequeno *stock* de medicamentos para a realização da distribuição individual diária. Neste *stock* podemos encontrar formas farmacêuticas orais sólidas, medicamentos injetáveis, suplementos nutricionais e bolsas de nutrição parentérica. Todos os dias de manhã, os *stocks* destes medicamentos são repostos por um TDT.

2.5. Controlo e registo das temperaturas

Recomenda-se uma temperatura inferior a 25 °C [1].

O controlo e registo da temperatura ambiente deve ser realizado, pelo menos, uma vez por dia, devendo-se comprovar que não ocorreu qualquer desvio da temperatura ao intervalo estabelecido. Nos feriados e fins de semana não se efetua o registo da temperatura ambiente. Os medicamentos e as matérias-primas termolábeis devem ser conservados no frigorífico a 5°C +/- 3°C. o registo da temperatura no interior do frigorífico é efetuado através de uma sonda de temperatura monitorizada pelos Serviços de Instalações, Equipamentos e Transporte (SIET), gerando-se um alarme sempre que ocorrer um desvio de temperatura. Neste caso, o farmacêutico é contactado, sendo responsável por transferir os medicamentos/matérias-primas para outro frigorífico e colocá-los em quarentena.

No caso de se registar um valor de temperatura fora do intervalo estabelecido, o farmacêutico registará esses desvios de temperatura e fará uma análise que envolve vários procedimentos. Este tem de realizar o inventário dos medicamentos/matérias-primas e respetivos lotes afetados; estimar, caso seja possível, o número de horas durante as quais os medicamentos/matérias-primas permaneceram fora do intervalo de temperatura exigido; determinar, caso seja possível, a que temperaturas estiveram expostos os medicamentos/matérias-primas. Após esta análise o farmacêutico decidirá sobre a utilização ou eliminação dos medicamentos/matérias-primas colocados em quarentena.

É importante ressaltar que o farmacêutico é responsável pela qualidade dos medicamentos que dispensa, pelo que nunca deverá dispensar qualquer produto que tenha sido afetado pelos desvios da temperatura ocorridos, salvo em situações devidamente investigadas, justificadas e documentadas que atestem que o referido desvio não afetou a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento.

3. Sistemas de Distribuição de Medicamentos

O farmacêutico hospitalar é um elemento integrante, ativo e crucial no circuito de distribuição de medicamentos. A função de distribuição é, provavelmente, aquela com a qual este profissional ganha maior visibilidade junto da equipa multidisciplinar de saúde e onde mais se estabelece contacto com os serviços clínicos do hospital, representando um processo fundamental do circuito do medicamento. Conseguir uma melhor gestão dos gastos com os medicamentos, uma maior segurança dos doentes através da diminuição de erros associados à dispensa e administração e uma eficaz racionalização da distribuição, garantindo a disponibilidade do medicamento quando e onde é necessário, são os principais objetivos e a razão pela qual, ao longo dos anos, existiu uma preocupação por parte dos profissionais de saúde para implementar e melhorar os sistemas de distribuição [1].

A nível hospitalar, a distribuição de medicamentos deve seguir um sistema que melhor se adequa ao hospital, garantindo a satisfação das necessidades de cada serviço. Para tal existem vários sistemas: Distribuição Tradicional, uma das quais Distribuição de Medicamentos Por Reposição de Stocks Nivelados - Método Kanban; Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; Distribuição a Doentes em Regime de Ambulatório.

3.1. Distribuição Tradicional

A distribuição tradicional caracteriza o início da atividade do farmacêutico no meio hospitalar e, pela sua facilidade de implementação e melhor gestão de recursos materiais e humanos, ainda hoje marca presença. Este sistema caracteriza-se pela distribuição de medicamentos para reposição de *stock* fixo existente nos serviços clínicos, em quantidade e qualidade previamente estabelecidos entre os SFH e o serviço clínico, segundo uma periodicidade definida [1].

De facto, este sistema justifica-se para produtos de maior consumo e para serviços com necessidades especiais. É o caso da Unidade de Cuidados Intensivos, que apenas apresenta uma distribuição clássica, o que é de fácil compreensão, uma vez que se encontram neste serviço, doentes críticos que não podem esperar pela medicação, devendo esta estar sempre disponível no piso.

A equipa de enfermagem, após ter acesso às prescrições médicas dos doentes do serviço, procede ao pedido de reposição dos medicamentos de que necessita. Se este pedido for feito de forma manual, deve ser levado até aos SFH por um AO do serviço. Quando o pedido é recebido informaticamente nos SFH, deve ser verificado, pelo TDT, o nome e código do serviço requisitante, os medicamentos pedidos e suas quantidades e a existência de medicamentos que necessitem de justificação médica.

Assim que os pedidos vão sendo satisfeitos, estes vão sendo colocados em sacos, devidamente identificados, ou em caixas destinadas para o efeito. Juntamente com o pedido, segue

sempre o duplicado da “Satisfação do Pedido”. Se existirem medicamentos citotóxicos ou termolábeis estes vão identificados com etiquetas específicas. Por fim, os pedidos são transportados para os serviços pela equipa dos SAL, à exceção do Hospital de Dia e do Ambulatório, que são transportados por um AO.

Existem três subclasses deste tipo de distribuição, nomeadamente a reposição de *stock* por níveis, por serviço ou individual. Na reposição de *stock* por níveis, o pedido de reposição é realizado pelo enfermeiro do serviço e validado pelo farmacêutico. Relativamente à requisição por serviço (via informática ou manual), a reposição de injetáveis de grande volume e outros produtos, nomeadamente gerais e desinfetantes, é feita duas vezes por semana. A requisição de medicação de recurso também é efetuada por este tipo de distribuição, sendo que nas cirurgias o *stock* está armazenado nos carros de transporte e nas medicinas existem três armazéns avançados.

Os Serviços Hospital de Dia, Piso 9 e as Unidades de Cuidados Intensivos (UCI A/SCI e UCI B), têm reposição de *stock* através do método Kanban. Neste método, os serviços têm armários, onde cada medicamento se encontra em *sucks*, gavetas próprias para o efeito com duas divisórias para armazenar medicamentos, com uma quantidade de medicação predefinida.

Assim que uma parte das divisórias fica vazia é feito o pedido de reposição à farmácia, para tal a divisória pode descer até à farmácia, ou pode descer apenas o cartão de identificação do *suck*, onde consta a DCI do medicamento, forma farmacêutica, dosagem, código interno e quantidade.

No caso do Hospital de Dia, todas as tardes descem as divisórias vazias, para que na manhã seguinte sejam repostas. Após a sua reposição é criado um registo de consumo dos medicamentos. Por questões de estabilidade, os medicamentos termolábeis não são colocados em divisórias, são separados e colocados em sacos de plástico, devidamente identificados, e permanecem no frigorífico até ao momento em que o pedido segue para o Hospital de Dia.

Nas UCI, SCI e piso 9, em vez de descerem as divisórias, descem apenas os cartões de identificação dos mesmos, uma vez que para estes serviços existem caixas com separadores próprios para o efeito. Em cada divisória, criada pelos separadores, apenas deve ser colocado um medicamento acompanhado com o cartão de identificação do *suck*. Após a reposição dos medicamentos, deve ser feita a satisfação do pedido, onde o duplicado do documento impresso segue com os medicamentos até aos serviços.

Nas enfermarias das medicinas 3, 4 e 6 existem Armazéns Avançados, que consistem em pequenos armazéns, contendo os medicamentos com maior rotatividade, que informaticamente pertencem aos SFH, mas que se encontram em cada uma das medicinas. Assim, sempre que um enfermeiro necessite de recorrer a este *stock* deve fazer o seu registo de consumo informaticamente. Às terças e sextas-feiras, um TDT acede ao stock informático, verifica as suas roturas e emite assim um pedido de reposição. Após os medicamentos para a reposição estarem preparados, é feita a transferência informática e o mesmo TDT transporta

os medicamentos até ao serviço, juntamente com o duplicado da transferência, que deve ficar arquivado na enfermaria. O TDT, para além de transportar os medicamentos e repor os medicamentos, deve organizar e verificar os prazos de validade dos medicamentos presentes nos armazéns.

Quanto à requisição individual, esta realiza-se para a Endocrinologia como é o caso das hormonas de crescimento por exemplo e para a Hemodiálise como é o caso das eritropoietinas.

Alguns medicamentos, para que possam ser dispensados pelos SFH, necessitam de uma Justificação Médica, que deve ser emitida pelo médico prescriptor de modo a justificar a sua utilização, uma vez que podem tratar-se de medicamentos com alternativas mais viáveis e mais seguras ou de medicamentos que não constam no Formulário do Hospital. Esta justificação é emitida informaticamente, permitindo o acesso aos SFH.

Não obstante às vantagens acima referidas, este tipo de distribuição pode acarretar alguns problemas em várias vertentes: na administração, uma vez que a dose, via e técnica de administração estão omissas, na falta de conhecimento e acompanhamento do perfil farmacoterapêutico por parte de um farmacêutico, na gestão de custos e racionalização de medicamentos, uma vez que pode haver uma acumulação desnecessária de *stock*, bem como um desconhecimento do custo da medicação para cada doente. Tendo em conta os demais sistemas de distribuição existentes, e considerando os avanços técnico-científicos que comprovam o quão importante é a qualidade da gestão, quer numa perspetiva de segurança clínica, quer para a economia de recursos, acredito que este sistema se está a aproximar de um objetivo: assegurar apenas serviços mínimos, onde os medicamentos e produtos de saúde transportados por grosso não representam riscos, quer para os profissionais que com eles contactam diretamente, quer para os doentes, contribuindo assim para a gestão racional do risco e da segurança.

3.2. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A DDDU é um sistema de distribuição que garante maior segurança e eficiência, permitindo o acompanhamento farmacoterapêutico do doente e diminuído os erros associados. É o tipo de distribuição que oferece maior garantia de que o medicamento prescrito chega, de forma correta, segura e racional, ao doente ao qual foi prescrito, uma vez que a prescrição médica individual é a base deste sistema de distribuição [1].

Neste setor, a medicação é preparada, por doente, para um período de 24 horas, excetuando feriados e fins-de-semana, em que é fornecida medicação para 48 e 72 horas, respetivamente. A preparação da medicação faz-se através de módulos em gavetas individuais, identificadas com o respetivo serviço e ala, no caso dos serviços com duas alas, o nome do doente, data de nascimento, número do processo e número da cama, que são

transportados para cada serviço em carros de distribuição. Estes funcionam como um meio de transporte, pelo que deve ser garantido no seu percurso a não contaminação e o acondicionamento adequado da medicação.

Este tipo de distribuição é realizado num espaço físico, denominado área de distribuição, que se encontra dividido em duas zonas. Uma primeira zona onde se procede à preparação do Serviço de Transplantes de Medula Óssea (STMO) dividido em duas alas distintas, a Pediatria também dividida em duas alas, o Serviço de Cuidados Paliativos (SCP), a Unidade de Cuidados Paliativos da Rede (UCP) e a Braquiterapia. Na segunda zona da DIDDU encontra-se o sistema de distribuição semiautomático *Kardex*®, onde são preparados os restantes serviços, as Medicinas (3, 4 e 6) e as Cirurgias (6, 7, 8, 9 e 10) cada uma com duas alas.

O circuito de DIDDU inicia-se com uma prescrição médica eletrónica que é avaliada por um farmacêutico, através da verificação da DCI dos medicamentos prescritos, dose, forma farmacêutica, via de administração e interações medicamentosas, para posteriormente ser validada. Ao acompanhar a validação das prescrições, pude verificar uma interligação entre os vários sectores, isto é, sempre que as prescrições médicas continham medicamentos manipulados ou alimentação parentérica individualizada, estas eram encaminhadas para a unidade de farmacotecnia onde se seguiria a sua produção, garantindo assim a terapêutica instituída a doentes em regime de internamento. Todas as intervenções farmacêuticas que possam ocorrer durante o processo de validação das prescrições médicas são reportadas ao médico, registadas e, posteriormente, arquivadas.

Após a validação, é emitido, por um TDT, um Mapa de Distribuição de Medicamentos (MDM) para cada serviço de internamento. O MDM geralmente está organizado por número de cama, onde se encontra também o nome do doente, apresentando o perfil farmacoterapêutico de cada doente. No entanto, o MDM pode também ser emitido por ordem alfabética de DCI, onde, para cada DCI, vêm o nome do doente e a respetiva cama.

Depois de emitidos os MDM, geralmente a partir das 11h da manhã, começam a preparar-se os carros da medicação, por um TDT, e são impressas as etiquetas autocolantes para as camas de cada serviço. São ainda criadas, manualmente, etiquetas de identificação de medicamentos de grandes dimensões que não cabem nas gavetas da medicação, denominados de medicamentos externos. Nestas etiquetas constam a identificação do medicamento, e a quantidade para cada cama. Quando falamos das cirurgias, esta medicação é colocada numa gaveta auxiliar que cada carro de medicação contém, no entanto, para os restantes serviços, existem cestos nos carros destinados a esse efeito.

Por fim, são preparadas etiquetas de identificação de medicamentos citotóxicos e termolábeis. Os medicamentos citotóxicos são colocados em envelopes, onde é colada a etiqueta, e estes envelopes seguem no interior das gavetas juntamente com a restante medicação. Por outro lado, as etiquetas dos medicamentos termolábeis permanecem no carro da medicação junto ao MDM e apenas ao fim do dia, quando os carros estão prestes a subir para os respetivos serviços, as etiquetas são coladas nos medicamentos e estes colocados no carro juntamente com os medicamentos externos.

Por volta das 16h, quando se pressupõem que todos os carros de medicação estejam já preparados, o farmacêutico começa a validar as primeiras alterações à medicação prescrita, denominadas precisamente de alteradas. Por volta das 16h30, valida as segundas alteradas. Estas alterações na medicação podem ocorrer por diversas razões: alta clínica do doente; transferência do doente de serviço clínico; falecimento do doente; introdução de medicamentos na prescrição; retirada de algum medicamento da prescrição; alteração da dose de medicamentos prescritos; alteração da via de administração de medicamentos prescritos.

Após as 16h30, não se efetuam mais alterações à medicação. A partir desta hora, bem como durante todo o dia, podem ser realizados Registos de Consumo, que consistem em requisições de medicamentos para um doente de um determinado serviço. Tratam-se de situações urgentes em que o medicamento se encontra em falta. Estas requisições podem ocorrer por diversas razões: o doente vomitou a medicação; o medicamento foi danificado já no serviço; o doente foi a uma consulta e necessita de um novo medicamento; entre outros. Os registos de consumo podem seguir na gaveta do carro da medicação, caso este ainda se encontre nos SFH, no entanto, quando os carros já não se encontram no serviço, a medicação é colocada em envelopes que os AO dos respetivos serviços devem ir buscar aos SFH.

Por volta das 17h, já com todos os carros preparados, estes são validados de modo a efetuar a saída informática da medicação do *stock* dos SFH. De seguida são transportados por estafetas do Serviço de Aquisição e Logística (SAL) para os respetivos serviços, os quais trazem também de volta aos SFH os carros de medicação do dia anterior.

Na manhã do dia seguinte, são feitas as revertências dos medicamentos que não foram necessários e voltaram para os SFH nas gavetas dos carros da medicação, que desceram na tarde anterior. Estas revertências são feitas por serviço, após os TDT procederem à análise dos medicamentos devolvidos. Durante esta análise, deve ser tido em conta o estado da embalagem primária (integridade do blister, frascos ou ampolas, nome e dose do fármaco, prazo de validade e lote), o estado da embalagem secundária, caso exista, as características organolépticas da forma farmacêutica e se as condições de conservação do fármaco foram respeitadas. Depois de verificados todos os medicamentos, o TDT faz a devolução informática dos mesmos, de modo a ter sempre os *stocks* corretos, sendo emitida uma guia de entrada que fica arquivada durante três meses. Posteriormente, os medicamentos são novamente armazenados.

3.3. Distribuição a doentes em regime de ambulatório

A distribuição de medicamentos em regime de ambulatório consiste na dispensa, a título gratuito, de medicamentos a doentes em regime de ambulatório, que surge da necessidade de vigilância, do controlo de determinadas patologias crónicas, da terapêutica para as referidas patologias e da necessidade de fazer face a situações de emergência, onde o fornecimento de medicamentos não pode ser assegurado por farmácias comunitárias.

Este tipo de distribuição veio permitir que um número significativo de doentes pudesse continuar a terapêutica em ambiente familiar, garantindo uma estreita vigilância, sem os riscos associados ao internamento, e conferindo um maior conforto e mais segurança ao doente, nomeadamente relativa a infeções nosocomiais. Por outro lado, conduziu a uma significativa redução de custos para o Sistema Nacional de Saúde.

No IPO-Porto, esta dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é assegurada apenas por farmacêuticos. A farmácia de ambulatório encontra-se no piso 2 do Edifício das Medicinas, de modo a facilitar o seu acesso aos utentes. Estão abrangidos por este regime de distribuição os doentes seguidos em consulta no Hospital de Dia. Estes podem adquirir medicação de forma gratuita que seja estipulada pela lei, acrescida da que o Conselho de Administração autorize por considerar oportuna.

Devido à especificidade da instituição em causa, o IPO-Porto apenas dispensa medicamentos para patologias do foro oncológico, doentes acromegálicos, deficiência da hormona de crescimento na criança, síndrome de Turner, perturbações do crescimento, síndrome de Prader-Willi e terapêutica de substituição em adultos, doentes insuficientes renais crónicos e doentes insuficientes crónicos e transplantados renais.

A cedência de medicamentos em regime de ambulatório é feita segundo um procedimento específico, mediante a apresentação do cartão de identificação do utente do IPO. Assim, quando o utente, ou outra pessoa a pedido deste, se dirige à Farmácia de Ambulatório é-lhe solicitada a apresentação do cartão para proceder à análise do seu perfil farmacoterapêutico. O perfil farmacoterapêutico do doente apresenta-se no sistema informático, onde consta a identificação e o histórico de dispensa (medicamentos fornecidos, a data de cedência, a quantidade e o farmacêutico responsável por essa cedência).

A análise deste perfil permite verificar se houve algum tipo de alteração à terapêutica do doente, nomeadamente alterações de doses e/ou fármacos. Após a análise da prescrição médica, os medicamentos são fornecidos ao doente.

O fornecimento de medicamentos ao doente deve ter em consideração o fármaco e a calendarização médica da prescrição. No caso da hormonoterapia, a medicação é dispensada para o mês atual e os dois meses seguintes ou até à data de fim de prescrição, se esta for inferior aos 3 meses. No caso dos restantes medicamentos, estes são fornecidos para o máximo de 30 dias, ou até à data de fim da prescrição se esta for inferior a 30 dias. Ainda no caso da alimentação artificial entérica, esta é dispensada para um período máximo de 7 dias, sendo que a sua prescrição apenas pode ser efetuada pelo Nutricionista da Instituição. Todas as dispensas são registadas no sistema informático, no momento da dispensa.

Como referido em cima, o farmacêutico atenta à prescrição médica e procede à sua validação, tendo ainda em conta as dispensas especiais de medicação, como por exemplo, fármacos de justificação obrigatória. Um destes casos é a dispensa de talidomida, onde é necessária a apresentação de dois documentos obrigatórios - a “Justificação Clínica” e o

“Formulário de Autorização de Prescrição do Programa de Prevenção da Gravidez - *Thalidomide Celgene®*”, este último apenas no caso de ser a primeira vez que o doente adquire o medicamento. Nas dispensas seguintes, a justificação clínica já não é solicitada, uma vez que é submetida informaticamente no processo clínico do doente, estando estabelecido o período para a qual a prescrição se encontra ativa e, portanto, a cedência está devidamente justificada.

O *stock* do armazém de ambulatório (armazém 2) é verificado duas vezes por semana, e efetuado on-line, para o armazém 1, um pedido de reposição do mesmo. Assim, todas as terças e sextas-feiras são repostos os *stocks* de medicamento da farmácia de ambulatório pelo armazém geral da farmácia, através de um pedido informático.

Sempre que é rececionada medicação proveniente do armazém 1, os prazos de validade são verificados e registados em ficheiro próprio. Mensalmente são também analisados os prazos de validade de todos os medicamentos do armazém 2, sendo que todos os medicamentos cujos prazos de validade estejam prestes a expirar são sinalizados.

O inventário do *stock* de ambulatório é efetuado semanalmente permitindo assim, a deteção de qualquer erro de registo informático de medicação fornecida ou de transferências entre armazéns. O relatório desse inventário é arquivado em capa própria.

3.4. Distribuição de medicamentos sujeitos a legislação especial

Existem medicamentos que, por necessitarem de um controlo mais rigoroso relativamente à segurança possuem circuitos especiais de distribuição, estando abrangidos por legislação específica. Neste estágio, pode contactar com alguns destes circuitos, nomeadamente a distribuição de estupefacientes e psicotrópicos, eritropoetinas, hemoderivados, medicamentos experimentais, entre outros.

3.4.1 Estupefacientes e psicotrópicos

Do ponto de vista farmacológico, estes fármacos atuam a nível do sistema nervoso central, apresentando uma estreita margem terapêutica e com possibilidade de causar dependência e tolerância, sendo que, por estas razões, necessitam de um controlo mais efetivo com vista a garantir a sua correta utilização. Estes medicamentos estão abrangidos por legislação específica que se encontra compilada e disponível para consulta na página da internet da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.). Este circuito de distribuição especial é parte integrante do sector da DDDU e é da responsabilidade de um farmacêutico.

Nos SFH, os estupefacientes e psicotrópicos encontram-se armazenados numa sala de alta segurança protegida por uma porta de segurança “fichet”, permanentemente trancada, estando organizados por ordem alfabética da sua Denominação Comum Internacional (DCI) e

por dosagem apresentada, devidamente separados e rotulados. Nos serviços utilizadores, estes fármacos encontram-se armazenados em cofres para o efeito, protegidos por código e chave.

No IPO-Porto, há uma reposição por *stock* nivelado, tendo por base um stock fixo de substâncias estupefacientes e psicotrópicas, definido entre o farmacêutico coordenador da área e o enfermeiro chefe, para cada serviço. Sempre que algum medicamento estupefaciente e psicotrópico é prescrito e administrado, o enfermeiro retira-o do cofre e procede ao seu registo, de forma a que quando necessário venha a ser repostado pelos SFH.

Este tipo de reposição obedece a uma periodicidade definida, podendo ser efetuada via manual, em formulário próprio (Anexo X), ou via *online*, através do sistema informático.

Quando os pedidos de reposição de stock chegam aos SFH por via informática ou via requisições manuais num envelope fechado, o farmacêutico verifica a conformidade dos pedidos e procede oportunamente à sua satisfação. A medicação é preparada e colocada dentro de sacos selados e identificados com o respetivo serviço.

Um AO afeto aos SFH desloca-se aos serviços e entrega a medicação preparada. Junto com a medicação seguem os originais e as cópias dos Anexos X, ou duas cópias dos pedidos on-line, no caso dos serviços já estarem informatizados. Os originais ou cópia dos pedidos on-line devem regressar aos SFH, devidamente assinados pelo enfermeiro, acusando a receção dos fármacos enviados.

No caso dos serviços informatizados, as cópias dos pedidos on-line devolvidas são arquivadas num dossier para o efeito. No caso dos originais das requisições Anexo X, estes terão de ser posteriormente processadas informaticamente pelo sector administrativo, pelo que o farmacêutico deverá entregá-las diariamente aos assistentes técnicos para débito informático.

Todas as semanas, geralmente às quartas-feiras é realizado um inventário de forma a comparar as existências reais com as informáticas, detetando as não conformidades e corrigindo-as.

3.4.2 Eritropoetinas

As eritropoetinas são substâncias hormonais estimulantes da eritropoiese, cuja forma recombinante é designada por epoetina. As indicações aprovadas estão reservadas ao tratamento de anemia associada à insuficiência renal crónica, em doentes sujeitos a hemodiálise, e de anemia em doentes oncológicos sujeitos a quimioterapia.

A prescrição, distribuição e comparticipação destes medicamentos a doentes renais crónicos, oncológicos e transplantados está regulamentada pelo Despacho n.º 9825/98, de 13 de Maio “Acesso ao medicamento Eritropoietina Humana Recombinante” e pelo Despacho n.º 10/96,

de 16 de Maio, “Acesso à hormona eritropoietina, para os doentes insuficientes renais crónicos (IRC)” [2][3].

No IPO-Porto, existem dois sistemas de distribuição destes medicamentos, sob a responsabilidade do farmacêutico. A distribuição clássica, mediante requisição do serviço de Hemodiálise/Endocrinologia, e a distribuição em regime de ambulatório a doentes renais crónicos. Existe um armazém independente de eritropoetinas, a uma temperatura de 2-8°C, nos pisos da hemodiálise, no local do ambulatório e nos SFH.

3.4.3 Hemoderivados

Com o objetivo de organizar e uniformizar ficheiros hospitalares que registem, com rigor, a identificação dos lotes, dos fabricantes e distribuidores dos produtos hemoderivados, bem como dos doentes aos quais estes são administrados, os medicamentos hemoderivados seguem normas de registo previstas no Despacho Conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro “Registo de medicamentos derivados de plasma” [4]. Assim, todos os atos de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados são registados em folha modelo. Isto permite que se possa investigar uma eventual relação de causalidade entre a administração terapêutica destes medicamentos e a deteção de uma doença infecciosa transmissível por via sanguínea. Apesar da segurança viral ser assegurada por uma série de medidas, como por exemplo a seleção de dadores e o rastreio de dádivas individuais, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos, de modo que assegurar a rastreabilidade do percurso de um hemoderivado é de extrema importância.

Os cuidados especiais começam logo na receção de encomendas, dado que qualquer encomenda de um medicamento que contenha na sua composição derivados de plasma humano terá de ser acompanhada por um certificado de libertação do lote, emitido pelo INFARMED, que garante que houve um adequado controle físico-químico e microbiológico do produto. Estes certificados de libertação de lote são posteriormente arquivados em dossier próprio.

A prescrição de medicamentos hemoderivados deve ser efetuada nas folhas Modelo nº 1804 da INCM, constituída por duas vias, “Via Farmácia” e “Via Serviço”, sendo que, no ato da prescrição, o médico deve preencher o quadro A e B fazendo de seguida chegar esse pedido aos SFH.

Quando um formulário de hemoderivados chega ao farmacêutico responsável, este verifica se os Quadros A e B, respeitantes à identificação do médico e do doente e à requisição/justificação clínica respetivamente, estão devidamente preenchidos e se o tratamento se encontra de acordo com as indicações terapêuticas aprovadas. De seguida, o farmacêutico procede ao preenchimento do Quadro C, destinado à identificação do produto, quantidade, lote e nº do certificado de autorização do INFARMED, I.P. Após este procedimento pode finalmente dispensar o hemoderivado, fazendo-se acompanhar para o

serviço pela “Via Serviço”. Após o preenchimento do Quadro C no Modelo nº 1804, regista-se a saída do hemoderivado na respetiva folha do dossier de Aprovisionamento, registando-se a data de dispensa, nº atribuído, nome do serviço, nº de unidades fornecidas e o nº de OBS do doente a quem se destina.

Cada administração de medicamento hemoderivado deverá ser registada pelo enfermeiro no Quadro D da “Via Serviço”. Neste mesmo quadro deverá ser lavrada a devolução das unidades medicamentosas não administradas, datada e assinada (nº mecanográfico).

Após término da prescrição em questão, a “Via Serviço” será arquivada no processo clínico do doente e a “Via Farmácia” fica em arquivo nos SFH logo após cedência do hemoderivado.

Posteriormente, é dada a saída do medicamento informaticamente, na ficha clínica do doente.

Convém salientar que o *stock* de medicamentos hemoderivados no IPOPFG, E.P.E. se encontra exclusivamente nos SFH, não existindo stock em qualquer outro serviço do hospital, com exceção do plasma humano que, por exigir condições de refrigeração especiais (-18 °C), se encontra armazenado em arcas frigoríficas no Serviço de Imunohemoterapia.

Os restantes hemoderivados estão armazenados em prateleiras destinadas exclusivamente a estes fármacos, separados assim, dos restantes medicamentos. Aqueles que carecem de refrigeração (2-8 °C), como é o caso do fibrinogénio humano ou da somatropina humana recombinante, encontram-se no frigorífico em prateleiras também separadas.

Quinzenalmente o stock de hemoderivados dos SFH é contabilizado e conferido com o setor administrativo.

4. Farmacotecnia

A farmacotecnia define-se como “a arte do medicamento”, sendo a ciência que estuda a formulação e preparação de medicamentos.

Trata-se de um setor dos Serviços Farmacêuticos do IPO-Porto que, por questões relativas aos próprios equipamentos, bem como pela garantia da segurança e controlo de qualidade, se encontra subdividida fisicamente na Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ), na Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE) e Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE). Aqui, são preparadas formulações de medicamentos que não se encontram disponíveis no mercado, na sua forma de comercialização, permitindo, deste modo, uma terapêutica personalizada. No fundo, este setor, para além de promover uma gestão racional de recursos, permite responder a necessidades específicas de cada doente, nomeadamente a doentes pediátricos e geriátricos, doentes com perfis fisiopatológicos distintos, bem como doentes com patologias especiais, como é o caso dos doentes oncológicos que esta instituição recebe.

4.1. Unidade Centralizada de Quimioterapia

A Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ), localizada no piso 1 dos SFH, dedica-se à preparação de citotóxicos ou antineoplásicos, fármacos utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia e/ou radioterapia não são possíveis, quando são ineficazes ou se apresentam insuficientes. Estes fármacos podem também ser prescritos como terapia adjuvante, como cuidado paliativo dos sintomas ou como forma de aumentar a sobrevida do doente.

Esta unidade está organicamente dividida de modo a responder ao Hospital de Dia Adultos e ao Internamento / Hospital de Dia Pediatria, sendo que, para doentes em regime de Hospital de Dia, o horário de funcionamento é de Segunda a Quinta-feira das 8h até às 21h, contudo as preparações só se efetuam até às 19h15, a partir dessa hora até às 21h são realizadas tarefas destinadas à organização do dia seguinte e nas Sextas-feiras e vésperas de feriado, o horário de funcionamento é das 8h às 20h. Quanto ao regime de internamento, as preparações são efetuadas de Segunda a Sexta-feira das 9h até às 17h e aos Sábados, Domingos e feriados, das 8h até às 13h.

A UCQ encontra-se dividida em três áreas principais: um vestiário, onde os operadores podem colocar as suas roupas pessoais e outros artigos pessoais em cacifos individuais; uma antecâmara, onde se procede à lavagem antisséptica das mãos e se equipam adequadamente; e duas salas de biossegurança, uma destinada à preparação da quimioterapia injetável para o Hospital de Dia Adultos e outra para os serviços de Internamento / Hospital de Dia Pediatria. No vestiário, os operadores vestem um fato cirúrgico, calçam socas destinadas para o efeito e colocam protetores de calçado de plástico por cima das socas. De seguida, passam para a higienização das mãos, pulsos e braços até aos cotovelos, com desinfetante líquido e água abundante. Finalmente, fecham a torneira com o cotovelo e secam bem as mãos com toalhetes esterilizados.

Já na antecâmara, procede-se à lavagem antisséptica das mãos e coloca-se o equipamento de proteção individual, que inclui touca, máscara P3, com nível avançado de proteção uma vez que filtra a saída de ar expirado e protege da aspiração de aerossóis, óculos e bata esterilizada, que deve ser impermeável, com mangas compridas e punhos elásticos. De seguida são colocados novos protetores de calçado de plástico, através da passagem do banco. As mãos são passadas por álcool a 70° e, após secarem, calçam-se luvas de nitrilo próprias para o manuseamento de preparações citotóxicas. Estas luvas devem chegar até ao punho elástico da bata e devem ser substituídas a cada 30 minutos de trabalho.

As duas salas de biossegurança existentes na UCQ possuem duas Câmaras de Fluxo Laminar vertical (CFL-v), de Classe II b2, ou seja, com pressão negativa, sem recirculação do ar, estando este direcionado para a preparação de modo a proteger o operador. As câmaras encontram-se ainda equipadas com dois filtros *High Efficiency Particulate Air* (HEPA), filtros de alta eficiência na remoção de partículas do ar, não recuperável. Um dos filtros filtra o ar que

entra na área de trabalho e o outro filtra o ar que é expulso para o exterior. Estas câmaras criam uma barreira de ar entre o operador e a área de trabalho que ocorre devido ao fluxo de ar vertical descendente, no qual o ar localizado no interior das câmaras é deslocado a uma velocidade definida através de linhas paralelas, orientadas verticalmente, garantindo assim a proteção dos operadores, das preparações e do ambiente. São feitos registos diários da pressão e temperatura no interior das câmaras e da antecâmara.

As CFL-v devem ser ligadas 30 minutos antes do início do trabalho e desligadas 20 minutos após a sua conclusão. A limpeza das câmaras é efetuada antes e após a realização das operações e no período de almoço, iniciando-se pelos painéis laterais da câmara, seguindo-se para o painel posterior e, por último, o painel inferior.

O circuito de preparação dos medicamentos citotóxicos inicia-se com a prescrição médica eletrónica, que deve ter por base protocolos previamente estabelecidos e aprovados na respetiva indicação terapêutica. Uma elevada quantidade de protocolos de quimioterapia encontra-se disponível nesta instituição e, apesar de não ter acompanhado a tarefa de parametrização de protocolos, foi-me transmitido que, perante uma dada neoplasia, há um processo de avaliação pelo médico e farmacêutico que permite a construção de protocolos, segundo *guidelines* internacionais. Estes protocolos são cíclicos e muitas vezes bastante longos, incluindo também pré e pós medicação, com corticosteróides, diuréticos, antieméticos, antidiarreicos, entre outros.

A prescrição médica deve conter a identificação do doente, peso e altura, área de superfície corporal, clearance da creatinina (taxa de filtração glomerular), diagnóstico, esquema terapêutico e fases de tratamento, número de ciclos, dia do ciclo e linha terapêutica.

O farmacêutico inicia o trabalho diário com a validação das prescrições médicas. A validação da prescrição é uma função que compreende uma avaliação crítica, assim é necessário analisar dados do doente, do médico e dados do protocolo de quimioterapia, nomeadamente no que respeita à sua adequabilidade, dose prescrita, via de administração, soro de diluição, volume e tempo de perfusão, terapêutica de suporte prescrita, entre outros.

Após a validação, é emitido um mapa de preparação, em duplicado, onde estão a identificação e os dados do doente, o serviço em que se encontra, diagnóstico, protocolo prescrito e a sua periodicidade, descrição da medicação a preparar, dia de administração, identificação do solvente onde se dissolve o citotóxico, tempo de administração, ordem de administração e identificação do médico prescriptor. De seguida, é impresso o rótulo que deve conter a identificação do doente e do serviço, designação do citotóxico a preparar, a dosagem e o volume, designação do solvente e do volume do mesmo, volume total da preparação, via de administração, tempo de administração, data e hora da preparação, estabilidade após preparação e as condições de conservação.

Por fim, o farmacêutico prepara os tabuleiros, destinados à manipulação pelo TDT na CFL-v, que seguem para o interior da sala e contém o rótulo da preparação, os fármacos e os solventes de reconstituição. Os tabuleiros devem ser colocados sempre por ordem de preparação e, antes de serem colocados no transfer, que dá acesso à sala de biossegurança, devem ser descontaminados com álcool a 70°.

No interior de cada sala de biossegurança encontram-se dois TDT, um em cada CFL-v. Antes do início do trabalho, estes devem dispor um campo de trabalho e calçar um segundo par de luvas (luvas de latex). Retiram o tabuleiro do transfer, que é novamente passado por álcool a 70° e colocado na mesa de apoio (só deve ser colocado um tabuleiro de cada vez na mesa de apoio). De seguida, o TDT analisa cuidadosamente a ordem de preparação e as ampolas de citotóxicos e, em função das preparações, dispõem o material necessário. As ampolas e o material devem estar colocados de um lado do operador e do outro lado deve estar um contentor onde são depositadas as agulhas, seringas e ampolas utilizadas. Quando o material é usado em mais do que uma preparação, este deve ser colocado de forma segura, de modo a proteger o operador.

Terminada a preparação, esta é novamente colocada no tabuleiro para ser enviada de volta para o exterior da sala.

O campo de trabalho no interior da CFL-v deve ser mudado a cada 2h ou então se houver contaminação. Neste último caso, deve ainda ser removido todo o material. Quando ocorre contaminação por pós, devem colocar-se compressas humedecidas com água por cima do pó, de modo que este não se espalhe. Por outro lado, se for um derrame de líquidos, este deve ser absorvido com compressas secas para não alastrar o derrame. Todo o material usado para controlar o derrame deve ser colocado num contentor, para ser incinerado.

No fim do dia, o campo de trabalho e todo o material usado deve ser retirado e descartado no contentor vermelho para resíduos hospitalares, para incinerar, assim como as sobras dos fármacos com estabilidade curta, ou seja, fármacos com curta capacidade de manter as suas propriedades físicas, químicas, terapêuticas e microbiológicas após a sua abertura. Os fármacos com maior estabilidade devem ser guardados com o registo da data e hora da abertura.

No exterior da sala, o farmacêutico retira a preparação do transfer, colocando-lhe o rótulo e a indicação de “FRIGORIFICO”, caso seja necessário. A preparação é conferida e embalada duplamente em dois sacos de plástico, sendo que, caso seja necessária proteção da luz, o primeiro saco colocado deve ser fotossensível.

Depois de devidamente rotuladas e embaladas, o AO coloca as preparações dentro de cápsulas, identificadas para o transporte de citotóxicos, que as levam para os respetivos serviços, através do sistema de transporte pneumático (Bzidróglío). Para os serviços não abrangidos pelo sistema de transporte pneumático, em caso de avaria deste ou sempre que se

justifique, as preparações são transportadas, pelo AO, em mala fechada, devidamente identificada com o símbolo de citotóxico.

Outra das funções do farmacêutico no exterior da sala de biossegurança, para além das já referidas, passa pela realização da listagem de reposição do *stock* de citotóxicos, que serão posteriormente repostos por um AO [5].

4.1.1. Controlo Microbiológico

De forma a garantir a esterilidade e apirogenicidade das preparações e a própria segurança dos operadores, são realizados quinzenalmente controlos microbiológicos. Os procedimentos para elaboração do controlo microbiológico incluem testes microbiológicos a efetuar nas superfícies e ambientes de trabalho e nas preparações.

Os testes microbiológicos a efetuar nas superfícies e ambientes de trabalho consistem no controlo microbiológico das salas de biossegurança e CFL-v. O farmacêutico identifica dois meios de cultura, que consistem numa placa COUNT-TACT e numa placa de gelose de sangue, com o local da colheita e a data em que esta será efetuada, entregando-a posteriormente ao TDT que irá efetuar a colheita. Dentro da CFL-v, o TDT retira a tampa e inverte a placa COUNT-TACT de modo a que o meio de cultura adira à superfície na área designada das salas/CFL-v e coloca a placa de gelose de sangue no local indicado das mesmas. Após a colheita, o farmacêutico embala os meios de cultura de forma a garantir que não são contaminados e entrega a um AO, que procede ao seu transporte para o laboratório de microbiologia.

No controlo microbiológico das preparações de quimioterapia, o farmacêutico identifica os meios de cultura, que consistem em dois frascos de meio de cultura soja-caseína, um para aeróbios e outro para anaeróbios, com a data da colheita, entregando-os posteriormente ao TDT. Dentro da CFL-v, o TDT aspira aproximadamente 10 ml de água para preparações injetáveis ou soro fisiológico e transfere para cada um dos frascos. Após a colheita, o farmacêutico embala os frascos de forma a garantir que não são contaminados e entrega a um AO, que procede ao seu transporte para o laboratório de microbiologia [5].

4.2. Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis

No IPO-Porto, a Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE) encontra-se no piso 1 dos SFH, funcionando de segunda a sexta-feira, das 9h30 até às 16h30. Como durante o fim de semana e nos feriados esta unidade não se encontra em funcionamento, as formulações necessárias para estes dias são preparadas no dia útil anterior.

Esta unidade tem como fim a preparação de bolsas individualizadas de nutrição parentérica (NP), quando não existe nenhuma comercializada que se adapte às necessidades do doente,

soluções de analgesia para o controlo da dor aguda administradas por via epidural, do inglês *Patient Control Epidural Analgesia* (PCEA), e dor crónica administradas por dispositivos infusores portáteis, do inglês *Drug Infusion Ballons* (DIBs).

Nesta unidade de manipulação existe uma equipa de trabalho diária constituída por 3 elementos: um farmacêutico e um TDT, que necessitam de formação para manipulação de estéreis, e um AO, cada um com funções específicas antes, durante e depois da preparação das formulações.

A UPE encontra-se dividida em duas áreas principais, o gabinete de produção e a área de produção, sendo que, por sua vez, a área de produção se divide em três zonas: a sala cinzenta, a antecâmara e a sala limpa.

É no gabinete de produção que é feita a receção das prescrições médicas, individualizadas para cada doente, que têm de ser validadas por um farmacêutico. Na prescrição deve constar a identificação do doente (nome, idade, número do processo), a preparação requerida e a posologia. Após esta validação são elaboradas as guias de preparação, onde conta a identificação do doente (nome, número de cama e número do processo), o serviço clínico a que o doente pertence, a identificação do médico prescriptor, a data de administração e o número de identificação da preparação. No caso de bolsas de NP deve ainda conter a designação e volume da bolsa preparada, com registo do lote, número de série e prazo de validade, a designação dos aditivos, lote e prazo de validade, a data e tempo de preparação. O farmacêutico procede ainda ao cálculo do ritmo de perfusão.

Depois da validação, é impresso o rótulo identificativo da preparação em duplicado, que deve conter a identificação do serviço e do doente, data de administração, ritmo de perfusão, descrição quantitativa e qualitativa dos componentes da bolsa de NP, volume total da preparação, identificação da via de administração, data e hora da preparação, prazo de utilização, condições de conservação e rubrica do operador. Um destes rótulos identifica a bolsa e o outro fica arquivado junto da ficha técnica de preparação.

No fim do dia de trabalho, as prescrições médicas são arquivadas juntamente com as guias de preparação, ficando guardadas no gabinete de produção durante 5 anos.

A sala cinzenta consiste na primeira zona da UPE por onde se passa, antes de chegar à sala limpa. Esta é uma sala de mudança de roupa, com um cacifo onde se colocam as roupas vindas do exterior e um armário com o equipamento de proteção individual necessário para a preparação das formas farmacêuticas. Neste encontram-se armazenados: fatos de bloco, toucas, máscaras cirúrgicas, batas esterilizadas, luvas e protetores de calçado de plástico. Existe ainda um banco nesta sala de modo a separar a área “suja” da área “limpa”, assim quando o operador coloca o primeiro protetor de calçado deve colocar o pé na área limpa e repetir o processo para o outro pé. O equipamento de proteção individual é trocado a cada sessão de trabalho. Devem ser retirados quaisquer acessórios que o operador possua.

Depois de devidamente equipados, os operadores passam para a antecâmara, onde é preparado o material necessário à preparação das formas farmacêuticas e efetuada a higienização das mãos. O material necessário às preparações é pulverizado com álcool a 70° e colocado no “carro móvel”, também devidamente desinfetado com álcool a 70°, para entrar na sala limpa. Para uma correta higienização das mãos, a torneira deve ser aberta com o cotovelo e as mãos e os antebraços passados por água e por detergente antisséptico. Depois de enxaguados, sem tocar com as mãos na torneira, deve ser feita uma nova aplicação de sabão e voltar a enxaguar. Quando se fechar a torneira, isto deve ser feito com o cotovelo e de seguida as mãos limpas com toalhete estéreis. Após a correta desinfecção das mãos, são colocadas luvas esterilizadas, que devem ser colocadas por cima dos punhos da bata. Na antecâmara existe ainda um transfer (transfer 1) que faz a ligação a uma área não limpa por onde vai entrar todo o material necessário para efetuar as preparações.

Na sala limpa, ou sala de preparação, existem duas câmaras de fluxo laminar horizontal (CFL-h), uma para a preparação de NP e outra para a preparação de DIBs e PCEA's. Esta sala deve ter uma pressão positiva relativamente à pressão atmosférica e superior à pressão da antecâmara. Diariamente, um farmacêutico regista as pressões e temperatura, que se deve encontrar a $21^{\circ}\text{C} \pm 2,5^{\circ}\text{C}$, havendo assim um maior controlo.

As CFL-h garantem a proteção microbiológica das preparações, uma vez que o ar é condicionado, deslocando-se a uma velocidade definida através de linhas paralelas, orientadas horizontalmente. Assim, a pressão originada no interior da câmara é positiva, assegurando a proteção das preparações. O ar no interior das CFL-h é filtrado por um filtro *High Efficiency Particulate Air* (HEPA), que remove 99,97% das partículas de ar maiores ou iguais a 0,3 µg.

O fluxo da CFL-h e a luz UV devem ser ligados 30 minutos antes do início dos trabalhos, para estabilização do fluxo e desinfecção, respetivamente, e os painéis do interior da câmara devem ser desinfetados com álcool a 70°C antes de qualquer manipulação.

Nesta sala existe outro transfer (transfer 2) para o exterior por onde saem as preparações finalizadas.

O operador que vai manipular, coloca as luvas esterilizadas dentro da câmara e calça-as, não podendo voltar a retirar as mãos do interior da câmara. Se por algum motivo o operador retirar as mãos do interior da câmara, este deve retirar as luvas que tem e calçar umas novas. As tampas de borracha dos frascos a usar, assim como os locais de injeção das bolsas, devem primeiro ser limpas com álcool a 70°, com movimentos firmes sempre na mesma direção. Durante o período de trabalho no interior da sala, não é permitida a entrada nem saída de pessoas, de modo a evitar contaminações e para que as pressões não se alterem.

No caso da preparação de bolsas de NP, deve ter-se em atenção a ordem de mistura dos diferentes aditivos, uma vez que, para evitar possíveis incompatibilidades, como a formação de precipitados, há necessidade de adicionar os componentes à bolsa de acordo com uma

ordem específica. Começa-se por adicionar à fase aquosa a glucose e os aminoácidos, homogeneizando. De seguida, são aditivados os eletrólitos e os oligoelementos e volta a homogeneizar-se. Por último, são introduzidas as vitaminas hidrossolúveis. À fase lipídica adicionam-se os lípidos e as vitaminas lipossolúveis. Por fim, adiciona-se a fase lipídica à fase aquosa e procede-se a uma homogeneização da bolsa. As multivitaminas são introduzidas em último devido à rápida degradação que as vitaminas sofrem. Depois de preparadas, as bolsas são rotuladas e colocadas no *transfer* para seguirem para os doentes.

Os PCEA's e os DIB's são dispositivos de libertação prolongada, com um reservatório para os medicamentos. No caso dos PCEA's, estes são constituídos por sufentanil (anestésico opiáceo) e ropivacaína (anestésico). A preparação de ambos é efetuada através de um dispositivo automático, onde são inseridos os medicamentos e soro fisiológico (cloreto de sódio) para que seja retirada sucessivamente, para o interior de uma seringa, uma certa quantidade de analgésico e outra de soro fisiológico que, de seguida, passam para o interior da bolsa. O dispositivo automático é programado no início do trabalho, por um operador, para as quantidades necessárias à preparação dos dispositivos. Terminada a preparação da bolsa, é retirado o ar existente no interior da mesma e homogeneizada a preparação. Por fim, os dispositivos são colocados no *transfer* para que sejam rotulados por um AO e sigam para os serviços.

Como referido anteriormente, quando preparados, os produtos estéreis passam para o exterior pelo *transfer* 2, sendo transportados para o respetivo serviço pelo AO dos SFH destacado na UPE. Junto com a medicação sobe uma guia de transporte de envio onde consta o tipo de preparação, o nome do doente, serviço clínico, o nome de quem envia, data de envio e nome do profissional de saúde que recebe.

Após a conclusão de todas as preparações, o operador deve desinfetar a superfície da CFL-h com álcool a 70°. De seguida sai da sala, levando todo o equipamento, e por último, lava as mãos. A CFL-h deve permanecer ligada por mais 20 minutos.

O armazenamento dos medicamentos preparados na UPE é feito fora do espaço da unidade, de acordo com as condições de conservação.

4.2.1. Controlo Microbiológico

Visto não ser possível esterilizar os medicamentos preparados nos SFH, e de forma a garantir a esterilidade dos mesmos, é necessário, para além de assegurar o emprego de uma técnica assética ao longo de todas as manipulações, que o ambiente onde estas se realizam mantenha as condições exigidas para a preparação de medicamentos estéreis. Neste sentido, é realizado pelo farmacêutico, com uma frequência pré-definida, um controlo de qualidade dos medicamentos preparados e da própria unidade.

Ao medicamento estéril preparado: através da inspeção visual da preparação ou através do controlo microbiológico. O controlo microbiológico consiste na retirada, com o auxílio de uma seringa, de 1 a 3 ml da preparação final e posterior introdução num meio de cultura líquido, que depois é enviado para o serviço de microbiologia, onde se precedem às respetivas análises. Deve realizar-se diariamente numa amostra aleatória das preparações e tem como objetivo detetar possíveis contaminações.

Controlo microbiológico às luvas dos operadores: este controlo é realizado mensalmente através da colocação da ponta dos dedos das mãos numa placa de *count-tact*.

Controlo do espaço físico: controlo do ar realizado através de um método passivo por sedimentação, onde são colocadas placas de gelose de sangue abertas durante quatro horas no interior da câmara, nas bancadas e nos *transferes*; controlo das superfícies através de um método de contacto, onde é feita uma colheita por contacto direto com placas de gelose *count-tact*. Elas estão armazenadas no frigorífico pelo que devem ser deixadas durante algum tempo à temperatura ambiente, antes de efetuar o controlo. Este controlo das superfícies deve ser feito todos os meses, no entanto num mês é feito no início do dia de trabalho e no mês seguinte é feito no final do dia de trabalho.

O controlo do espaço físico é ainda realizado por empresas externas, semestralmente. Estas efetuam o controlo do ar através de um método ativo, que consiste na recolha de uma amostra conhecida de ar em diferentes zonas da unidade, e o controlo das superfícies através do método de contacto. Neste último, as amostras das superfícies são recolhidas com uma zaragatoa e transportadas para o laboratório, onde será feita a sementeira em meio apropriado [6].

4.3. Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis

A Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE) faz parte dos SFH do IPO-Porto e encontra-se responsável pela preparação de medicamentos não estéreis, ou seja, medicamentos manipulados não estéreis, adequados às necessidades dos doentes. Segundo o Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, os medicamentos manipulados definem-se como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”, sendo que fórmula magistral define-se como “o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina” e o preparado oficial é “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço [7].

O processo de produção de medicamentos manipulados não estéreis começa com a receção e validação das prescrições médicas. Após a validação e, de modo a garantir a reprodutibilidade da qualidade do medicamento manipulado, é elaborada uma ficha técnica de preparação, que inclui a composição qualitativa e quantitativa, a técnica de preparação, o equipamento utilizado, o material de embalagem e uma cópia do rótulo do medicamento manipulado. São emitidos dois rótulos que contêm as seguintes informações: identificação do medicamento manipulado, identificação do doente, condições de conservação, prazo de validade e data de preparação, número de lote, quantidade expressa em volume ou massa e outras informações consideradas úteis.

O processo de produção de medicamentos manipulados não estéreis propriamente dito é efetuado pelo TDT, sendo que está implementada uma dupla verificação nas etapas críticas do processo de preparação. As pesagens e medições de volumes devem ser conferidas pelo farmacêutico, assim como as operações relacionadas com a verificação do produto final.

De modo a garantir a obtenção de um produto acabado com as características e os padrões de qualidade pré-definidos, e assim permitir a libertação do produto final pelo farmacêutico, é realizado um controlo da qualidade. Este controlo inclui ensaios de verificação adequados ao medicamento manipulado, como a verificação das características organoléticas, a verificação final de massa ou volume a dispensar e a conformidade do medicamento manipulado preparado com a monografia genérica da respetiva forma farmacêutica incluída na Farmacopeia Portuguesa.

Terminada a produção, todas as preparações são devidamente embaladas e rotuladas, sendo transportadas para os locais de dispensa acompanhadas pela respetiva guia de transporte.

No laboratório da UPNE efetuam-se preparações farmacêuticas personalizadas e preparações farmacêuticas executadas com antecedência, para as quais se prevê a sua utilização. Assim há uma planificação e agendamento diário em documento *excel*, partilhada com o setor de ambulatório, que permite gerir, de forma racional, a preparação de medicamentos manipulados, adequando as respetivas estabilidades e prazos de validade às necessidades dos doentes, isto é, de modo a que se garanta uma terapêutica contínua, sem interrupções.

Neste sector tive ainda a oportunidade de entrar na sala limpa para visualizar a manipulação de citotóxicos, nomeadamente a suspensão oral de metotrexato que se destina, frequentemente, à pediatria e a manipulação de fármacos que, apesar de não serem citotóxicos, necessitam de cuidados especiais de manuseamento, como é o caso dos colírios de ciclosporina.

4.4. Rotulagem e Reembalagem

No IPO-Porto, a rotulagem e reembalagem de medicamentos são efetuadas em formas farmacêuticas sólidas orais, quando os SFH, principalmente a DIDDU, necessitam de

medicamentos individualizados e a sua individualização não permite que o blister apresente todas as informações necessárias, como sejam a DCI, dose, lote e prazo de validade. Estes processos são efetuados por um TDT (à exceção da reembalagem de estupefacientes que é assegurada por farmacêuticos) numa sala própria para o efeito, entre a DC e a DDDU.

Antes de começar estes processos, o TDT deve proceder à correta lavagem das mãos e colocar o devido equipamento de proteção individual, como touca, máscara e luvas.

A rotulagem é um processo feito manualmente, onde se imprime o rótulo em papel autocolante que posteriormente é colado nos medicamentos previamente individualizados.

A reembalagem é efetuada quando não é viável rotular o medicamento, devido às suas dimensões ou às quantidades necessárias, para tal o IPO-Porto dispõem de uma máquina de reembalagem semiautomática, a Grifols®. Esta máquina é constituída por um molde, que é alterado consoante as diferentes dimensões das cápsulas e comprimidos. Este molde permite inserir individualmente os medicamentos, recortados previamente com o tamanho adequado; colocar duas roldanas, uma com uma tira de papel branco e outra com uma tira de plástico cor-de-laranja, que se unem permitindo o acondicionamento do medicamento.

Antes de iniciar o processo de reembalagem o TDT, tem de colocar os dados necessários, como a DCI, laboratório produtor, dosagem, forma farmacêutica, quantidade de medicamento a reembalar, prazo de validade, número de lote e data da reembalagem, no sistema informático da máquina. Está implementada uma dupla verificação nas etapas críticas do processo de reembalagem, pelo que, para que a máquina possa começar a reembalar, é necessário que outro TDT verifique os dados inseridos anteriormente.

Após a dupla verificação dos dados, a máquina é devidamente limpa, com uma gaze embebida em álcool a 70° e, em seguida, pode começar a colocar-se cada medicamento no seu devido espaço e dar a indicação à máquina para iniciar a reembalagem. Conforme a máquina vai reembalando, os espaços que vão ficando vazios são novamente preenchidos com medicamento, e assim sucessivamente até não haver mais medicamentos para reembalar.

No acondicionamento do medicamento, mais propriamente na parte da tira de papel, vêm inseridos os dados que foram introduzidos no sistema informático inicialmente (DCI, laboratório produtor, dosagem, forma farmacêutica, data de validade, lote, código de barras e código do medicamento, e identificação dos SFH).

No final da reembalagem, é importante verificar se a quantidade de medicamentos reembalados corresponde à quantidade pretendida, verificando se existe alguma inconformidade como seja uma dupla reembalagem, em que existem dois medicamentos reembalados juntos, ou um reembalamento nulo, em que não existe nenhum medicamento.

A Grifols® não permite a reembalagem de cápsulas moles, uma vez que atinge temperaturas superiores a 90°C e estas cápsulas são sensíveis a grandes variações térmicas, devido ao seu invólucro de gelatina.

A rotulagem e reembalagem de medicamentos deve ser efetuada de forma a assegurar a qualidade e a segurança do medicamento. Esta é essencial para a DDDU, uma vez que permite aos SFH disporem do medicamento prescrito, de forma individualizada, permitindo a

redução dos riscos de contaminação do medicamento e dos erros de administração e protege o medicamento reembalado de agente ambientais.

5. Radiofarmácia

A radiofarmácia é uma vertente relativamente recente da Farmácia Hospitalar responsável pela gestão, manipulação, dispensa e controlo de produtos radiofarmacêuticos.

Durante o meu estágio, foi-me facultada uma “visita guiada” à Radiofarmácia, pela farmacêutica colaboradora do serviço de Medicina Nuclear, serviço onde se esta se localiza por razões de radioprotecção. A Medicina Nuclear é a especialidade médica que utiliza substâncias radioativas com objetivo de diagnóstico ou terapêutica. O papel do farmacêutico neste serviço prende-se com a garantia da efetividade e da segurança dos radiofármacos. Este compreende um conjunto de responsabilidades que visam assegurar a preparação dos radiofármacos e a sua dispensa na forma de doses individualizadas, bem como o controlo de qualidade e a gestão.

Nesta visita ao serviço, pude inteirar-me de algumas especificações, nomeadamente no que respeita à segurança do operador, do doente e do público em geral (tempo de operação limitado, *hotte* blindada, anteparo de chumbo, seringa e frascos protegidos, acesso restrito, etc.), para além de contactar com uma técnica de diagnóstico e de investigação em biomedicina, a Tomografia de Emissão de Positrões (PET). Visualizei a obtenção de imagens com recurso a esta tecnologia e compreendi o conceito de radiofármaco PET: um fármaco constituído por uma molécula capaz de participar ativamente num processo fisiológico e que tem incorporado um isótopo emissor de positrões (radionúclido). Um exemplo deste é o FDG-2-[¹⁸F]-fluor-2-desoxi-D-glucose, abundantemente utilizado em Oncologia. Existe um elevado número de tumores malignos onde o metabolismo da glucose se apresenta alterado e, portanto, as células tumorais não rejeitam esta molécula que atinge valores elevados anormais, permitindo a obtenção de uma imagem identificativa do tumor. A PET tem diversas aplicações em Oncologia, como seja o diagnóstico, estadiamento, seguimento, monitorização da resposta à terapêutica, planeamento da radioterapia, mas não só, tendo também aplicações na neurologia e cardiologia.

6. Ensaios Clínicos

Os ensaios clínicos devem realizar-se de modo a que cumpram na íntegra a Lei nº 21/2014 de 16 de abril, alterada pela Lei nº 73/2015 de 27 de julho, que aprova a lei da investigação clínica, e define ensaio clínico como “toda a investigação científica efetuada em seres humanos com o objetivo de determinar ou confirmar os efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos de um ou vários medicamentos em investigação, detetar as reações adversas a um ou vários medicamentos em investigação, ou estudar a absorção, distribuição,

metabolismo e a eliminação de um ou vários medicamentos em investigação com o fim de determinar a sua inocuidade ou a sua eficácia”[8].

O IPO-Porto, na sua maioria, é solicitado para acolher protocolos com fármacos antineoplásicos e terapêutica adjuvante, o que se justifica pela natureza da instituição.

O circuito de distribuição de medicamentos experimentais está sob a responsabilidade da Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), um dos setores dos Serviços Farmacêuticos, que obedece, tal como os restantes, a legislação específica. Este setor, de acesso restrito, permite garantir a realização de ensaios clínicos de acordo com as normas éticas, legais e de boa prática clínica, bem como estabelecer um sistema de controlo especial de medicamentos em investigação que cumpra os objetivos preconizados no protocolo do ensaio clínico. Assim, os SFH apresentam-se como o local idóneo devido ao seu carácter central e à experiência no uso racional de medicamentos.

Segundo a legislação vigente, é obrigação do promotor fornecer a medicação de estudo através dos SFH, contudo o promotor só deverá colocar as amostras do ensaio depois de apresentar o protocolo do ensaio clínico (EC) com toda a documentação requerida aos SFH. O promotor deve contactar os SFH antes de efetuar a submissão para aprovação do estudo ao CA do IPO, assim deverá ser agendada uma visita de pré-início onde deverá ser fornecido um resumo do protocolo, bem como toda a informação relativa à medicação. Após avaliação e esclarecimento de toda a informação solicitada ao promotor, os SFH podem emitir uma declaração exigida para aprovação do EC, sobre a sua capacidade de responder às exigências do EC em apreciação.

Na visita de início, organizada pelo promotor através da Unidade de Investigação Clínica (UIC), fica decidido o circuito do medicamento experimental. Nesta, ou idealmente antes, deverá chegar à UEC dos SFH, o *Pharmacy Manual* do EC correspondente. No sentido de assegurar a realização de tarefas com elevada qualidade, cada ensaio clínico possui um *Pharmacy Manual, dossier* que tem como objetivo compilar toda a informação correspondente, desde o protocolo, documentos de registos e normas de pedidos, de receção, de dispensa e de devolução pelo doente. A revisão de um *Pharmacy Manual* é uma tarefa realizada por dois farmacêuticos de forma independente, para assegurar as demais disposições legais.

O circuito de distribuição de medicamentos experimentais começa com a receção da medicação, que é efetuada por um dos farmacêuticos da UEC que verifica e regista, em formulário próprio, os demais requisitos identificativos dos medicamentos em investigação, e ainda reporta ao promotor, informaticamente, a respetiva receção. A medicação, por vezes, é acompanhada de um dispositivo que regista a temperatura e que deverá ser parado no momento da receção. Caso se verifique algum alarme por desvios de temperatura durante o transporte, o farmacêutico deverá avisar o promotor e a medicação colocada em quarentena até instruções do promotor.

Posto isto, a medicação é armazenada nos SFH, em sala própria, respeitando as condições de armazenamento impostas pelo promotor, até à sua dispensa.

A dispensa de medicamentos experimentais é feita preferencialmente de forma a integrar o circuito normal de dispensa de medicamentos em ambulatório, uma vez que assim garante-se que é um farmacêutico a fornecer informações relativas ao esquema terapêutico e instruções sobre a devolução de amostras não utilizadas. O procedimento de preparação e dispensa da medicação de estudo engloba, de uma forma geral, a confirmação e validação farmacêutica dos dados da prescrição médica, a separação e preparação da medicação para o doente em particular pertencente ao EC especificado e o preenchimento das folhas de registo de dispensa do EC e das folhas internas de resumo para dispensa em ambulatório e diários do doente.

Depois de terminado o ensaio, quando expira o prazo de validade ou quando o paciente não procedeu à sua toma, deverá proceder-se à devolução das amostras que não foram utilizadas. Neste ponto, aquando da receção de uma devolução, avalia-se a *compliance* e a existência de possíveis inconformidades. Para proceder à contagem de unidades devolvidas, é muitas vezes necessário recorrer à câmara de fluxo laminar vertical, presente na UCQ, por uma questão de segurança na manipulação deste tipo de medicamentos. A *compliance* e eventuais inconformidades existentes, por exemplo, no diário de tomas do doente, são reportadas ao investigador principal, que irá, junto do doente, averiguar a situação.

De maneira a realizar um controlo do inventário, o farmacêutico mantém uma lista de existências atualizada da medicação rececionada, dispensada e devolvida por cada paciente e, periodicamente, compara os registos de dispensa e de controlo de inventário com as existências reais.

Finalmente, na visita de monitorização de fecho com o monitor do EC, o dossier do estudo será selado com a respetiva data de fecho e assinatura do farmacêutico, devendo ficar arquivado, junto com o dossier do investigador principal, durante 15 anos.

7. Reconciliação terapêutica: projeto-piloto no Serviço de Onco-hematologia

A reconciliação terapêutica trata-se de um procedimento de validação sistemática que visa aumentar a segurança e a eficácia do tratamento do doente. Neste processo, faz-se a comparação e correção das eventuais discrepâncias entre as listas do regime terapêutico do domicílio e de prescrição hospitalar durante todos os pontos de transição (admissão, transferência e alta) [9]. Tendo em conta que o IPO-Porto tem como alvo o doente oncológico, sujeito a terapêuticas extremamente complexas e passíveis de interações, acarretando riscos para o doente, a reconciliação terapêutica revela-se de uma enorme importância e compreende-se a sua utilidade e implementação.

Este projeto-piloto, desenhado como um estudo observacional prospetivo, foi implementado em 2015, com a duração de três meses, com a finalidade de avaliar o seu impacto no Serviço

de Onco-hematologia e analisar a aceitabilidade das intervenções farmacêuticas junto da equipa multidisciplinar, consolidando assim as funções assistenciais do farmacêutico. Para levar a cabo os objetivos propostos, começou por se fazer um questionário a uma amostra de doentes do hospital de modo a indagar acerca da recetividade do projeto, seguindo-se a realização de um estudo observacional prospetivo para avaliação da implementação do projeto-piloto de reconciliação terapêutica num serviço da instituição, por um período experimental de 3 meses. Após a entrega do Termo de Consentimento Informado aos doentes envolvidos, procedeu-se à recolha de informações sobre a terapêutica pré-hospitalar e sobre a nova terapêutica instituída nas diferentes interfaces de cuidados (admissão, transferência, alta). O registo destas informações tem como suporte uma base informática em documento Excel, partilhado entre o serviço de Onco-hematologia e os SFH, a fim de se proceder à reconciliação terapêutica entre as 24 e as 72 horas que se seguem à admissão/transferência/alta. No momento da alta hospitalar, é entregue aos doentes “O meu boletim de medicação”, onde consta a lista atualizada e reconciliada dos medicamentos a fazer no domicílio, assim como outras informações importantes sobre a gestão da terapêutica. Neste documento é ainda feita alusão à linha “Farmácia em Linha”, que consiste numa linha telefónica que tem como propósito a consolidação do processo de reconciliação terapêutica no âmbito da alta hospitalar, através da continuidade do seguimento dos doentes e gestão terapêutica da pós-hospitalização, via telefone, num período máximo de 96 horas. Após a realização de toda a análise e estimado o impacto económico desta intervenção, o projeto demonstrou ser uma mais-valia, para além de ter alcançado o seu objetivo primordial, aumentar a efetividade da terapêutica. A meu ver, este tipo de estudos, pela atual conjuntura económica e política da saúde em Portugal, permite afirmar, cada vez mais, a importância do papel do farmacêutico hospitalar enquanto membro de uma equipa multidisciplinar de saúde. É imperativo continuar a realizar estudos farmacoeconómicos que comprovem os ganhos em saúde decorrentes da atuação do farmacêutico.

8. Sistema Informático

Os diferentes setores de atividade dos SFH encontram-se interligados entre si por diversos meios. Quer através do sistema informático, o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM) existente em todo o IPO-Porto, quer através das extensões telefónicas. Este *software* pode ser utilizado por todos os profissionais de saúde, havendo áreas reservadas e específicas para cada um deles, e releva-se como uma importante ferramenta na organização da gestão. Desde a aquisição até à cedência, este programa informático apresenta-se como parte integrante do circuito do medicamento, tendo inegáveis vantagens para a gestão clínica e para a própria gestão racional de medicamentos.

O facto de se conseguir aceder à ficha clínica do doente de uma forma simples e rápida proporciona a efetividade necessária na realização das diferentes tarefas do dia-a-dia. Para além disso, a centralização da informação possibilita uma estreita comunicação e colaboração

entre todos os intervenientes da equipa de saúde, uma vez que permite o envio de mensagens e o registo de observações pertinentes. Uma das aplicações deste *software* que importa salientar é a possibilidade de validação das prescrições médicas uma vez que o conhecimento rigoroso do perfil farmacoterapêutico do doente permite uma diminuição do risco de interações medicamentosas e de erros de medicação, o que, por sua vez, aumenta a segurança da terapêutica instituída. Por outro lado, a informatização do *stock* possibilita uma racionalização dos medicamentos e do próprio *stock* existente nos serviços, havendo um controlo mais rigoroso de todos os custos e uma redução de desperdícios.

9. Ferramentas de Gestão do Risco do Medicamento

Os SFH do IPO-Porto dispõem de diversas ferramentas de gestão de risco do medicamento que visam minimizar os erros associados a todo o circuito do medicamento. Durante o estágio, pude identificar algumas destas ferramentas utilizadas diariamente pelos farmacêuticos.

Tendo em conta que a preparação individual da medicação ainda é, na sua maioria realizada por *picking manual*, estas medidas assumem especial importância no setor da DDDU. Neste setor existe um conjunto de sinalética de segurança para medicamentos, cujo objetivo é identificar medicamentos com embalagens idênticas, medicamentos disponíveis em dosagens diferentes, medicamentos de alto risco e medicamentos LASA, o que demonstra a preocupação e a responsabilidade da dispensa de medicamentos.

Os medicamentos estão armazenados por DCI, no entanto, há separação de fármacos com embalagem ou dose semelhantes, mesmo que esta implique uma alteração da ordem alfabética. Os medicamentos de alto risco, como é o caso de soluções hipertónicas, estão devidamente assinaladas, com um círculo vermelho, para que se crie um alerta mental aos TDT aquando da dispensa, cumprindo assim o estabelecido pela Norma nº 014/2015 referente a Medicamentos de alerta máximo [10].

Os medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) são medicamentos que possuem escrita ou fonética semelhante e são identificados através da alteração do grafismo para letras maiúsculas e sublinhado, nas letras que lhes são distintas, como por exemplo “DOPamina” e “DOBUTamina”, aplicando o estabelecido pela Norma nº 020/2014, da Direção-Geral da Saúde, que define a lista de medicamentos LASA [11].

10. Conclusão

A realização do presente estágio constituiu um período de crescimento pessoal e profissional, onde pude adquirir competências e conhecimentos de forma congruente e fundamentada, e perceber todas as funções e responsabilidades do farmacêutico hospitalar, bem como todas as atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar. A farmácia hospitalar é uma das principais áreas de atuação do farmacêutico, que com uma postura proativa e interventiva, tem diariamente um tremendo impacto na saúde e bem-estar do doente, bem como na qualidade

dos cuidados de saúde prestados. Contudo, o seu trabalho nem sempre é facilitado, nomeadamente pela atual política restritiva de contratações, que faz com que no IPO-Porto haja um défice de farmacêuticos que estão a trabalhar em limites mínimos admissíveis. A sobrecarga de trabalho pode conduzir a erros que potencialmente possam pôr em causa a segurança da utilização dos medicamentos, e por isso é urgente dar o devido crédito a esta realidade.

Nas vertentes clínica e humana, a Oncologia sempre me cativou. É uma experiência marcante na vida dos doentes e constitui, atualmente, um dos maiores desafios da ciência, sendo por isso uma área extremamente desafiante.

Fazendo um balanço geral do estágio nos SFH do IPO-Porto, posso afirmar que este representou um ponto fundamental no meu percurso ao longo do MICF, constituindo uma experiência muito enriquecedora, a nível pessoal e profissional. Representou ainda uma importante vertente de formação, sendo um elo de ligação inicial entre os conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico e a realidade profissional da Farmácia Hospitalar.

11. Bibliografia

- [1] F. Conselho Executivo do Plano de Reestruturação da Farmácia Hospitalar: Brou MHL, P.E. JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, Manual da Farmácia Hospitalar, Infarmed, 2005.
- [2] INFARMED I.P., Despacho n.º 9825/98, de 13 de Maio (DR, 2.a série, n.º 133, de 9 de Junho de 1998) Acesso ao medicamento Eritropoietina Humana Recombinante atual, (1998).
www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEU%0ATICA_COMPILADA/TITULO_IV/110-L_Desp_9825_98.pdf.
- [3] INFARMED I.P., Despacho n.º 10/96, de 16 de Maio (DR, 2.a série, n.º 135, de 12 de Junho de 1996) Acesso à hormona eritropoietina, para os doentes insuficientes renais crónicos (IRC), (1996).
www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEU%0ATICA_COMPILADA/TITULO_IV/despacho_10-96.pdf.
- [4] INFARMED I.P., Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro (DR, 2.a Série, n.º 251, de 30 de Outubro de 2000) Registo de medicamentos derivados de plasma, (2000).
www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEU%0ATICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/despacho_1051-2000.pdf.
- [5] IPO-Porto (org.), Manual de Procedimentos para Citotóxicos, Porto: IPO-Porto. (n.d.).
- [6] IPO-Porto (org.), Manual da Unidade de Preparação de Estéreis, Porto: IPO-Porto. (n.d.).
- [7] Decreto-Lei n.º 95/2004 - Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22 - DRE, (n.d.). <https://dre.pt/pesquisa/-/search/223251/details/maximized> (accessed June 4, 2018).
- [8] Lei n.º 21/2014 - Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16 - DRE, (n.d.). https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/25344024/details/normal?p_p_auth=9vqDfZsd (accessed June 4, 2018).
- [9] S.K. Mueller, K.C. Sponsler, S. Kripalani, J.L. Schnipper, Hospital-based medication reconciliation practices: a systematic review., Arch. Intern. Med. 172 (2012) 1057-69. doi:10.1001/archinternmed.2012.2246.
- [10] DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, Norma no 014/2015 de 06/08/2015: Medicamentos de

- Alerta Máximo, (2015). Disponível em www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0142015-de-06082015.aspx.
- [11] DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE, Norma no 020/2014 de 30/12/2014 atualizada a 14/12/2015: Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes, (2015). Disponível em www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0202014-de-30122014.aspx.

Anexos

Capítulo 1: Investigação - Estudos de estabilidade e aceitabilidade de gomas orais de prednisolona

Anexo 1 - Exemplo do comportamento geral das gomas orais no ensaio de dupla compressão TPA

Anexo 2 - Ficha de Análise Sensorial

Anexo 3 - Parecer de conclusão relativo ao Processo n.º CE-UBI-Pj-2017-014 emitido pela Comissão de Ética da UBI

Capítulo 2: Estágio em Farmácia Hospitalar no CHCB

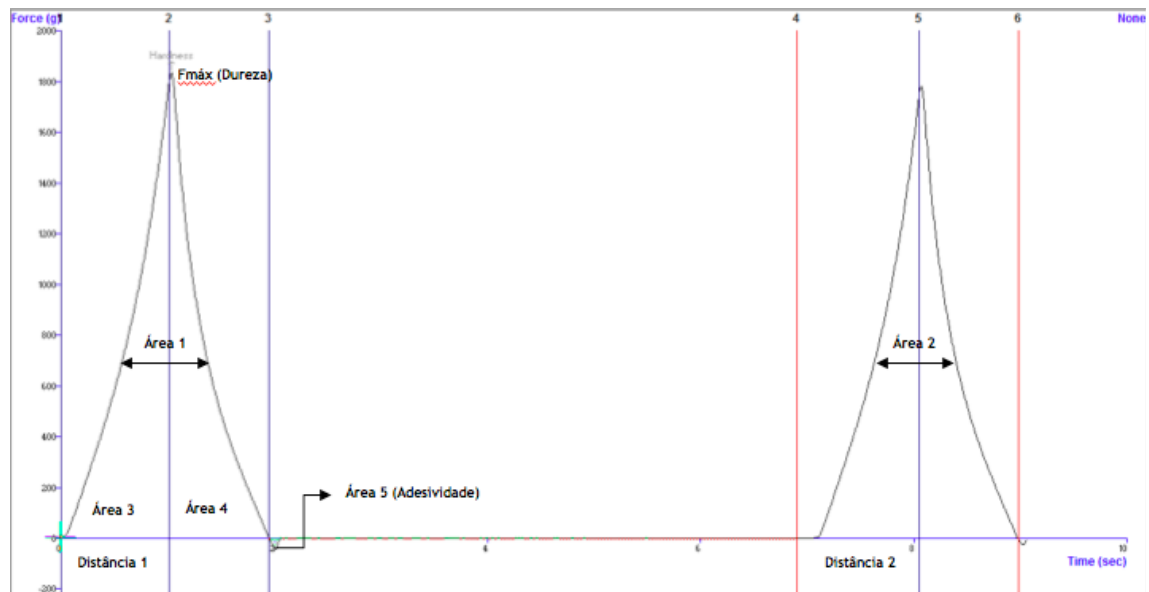
Anexo 4 - Registo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHCB, durante a minha permanência no sector de Farmacotecnia.

Anexo 5 - Bolsas Disponíveis para Prescrição no CHCB.

Anexo 6 - Representação esquemática da reconstituição e aditivção das bolsas de NP Nutriflex® (A) e Smofkabiven® (B).

Anexo 7 - Registo das bolsas de Nutrição Parentérica que tive a oportunidade de preparar durante o período de estágio no sector de Farmacotecnia do CHCB.

Anexo 1 - Exemplo do comportamento geral das gomas orais no ensaio de dupla compressão TPA



Anexo 2 - Ficha de Análise Sensorial

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

“ Estudos de estabilidade e aceitabilidade de gomas orais de prednisolona “

Ensaio de palatabilidade - Ficha de Análise Sensorial

Instruções:

Proceda à prova das formulações da seguinte forma:

- Na solução líquida, coloque uma quantidade na boca e depois deite-a fora, não deve engolir a preparação.
- Na formulação sólida, mastigue a formulação e depois deite-a fora, não deve engolir a preparação.

(É recomendado que não beba café ou outras bebidas que possam afetar as papilas gustativas, pelo menos, 30 minutos antes da prova das formulações. A prova das formulações deve ser intercalada com água à temperatura ambiente para eliminar o sabor da preparação anterior.)

- Após a prova de cada uma das preparações, atribua um valor da escala hedónica de 5 pontos à preparação através da ficha de análise sensorial:

Amostra 1:

Como classifica o sabor?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica o sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

(Deve beber agora cerca de 40 ml de água para lavar a boca e comer um pouco de maçã para libertar o sabor)

Amostra 2:

Como classifica o sabor?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica o sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Relativamente ao sabor indique ainda:

A amostra 2 apresenta um sabor amargo, comparativamente à amostra 1?

Sim ___ Não ___

(Deve beber agora cerca de 40 ml de água para lavar a boca e comer um pouco de maçã para libertar o sabor)

Amostra 3:

Como classifica o odor?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica a textura?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica o sabor?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica o sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

(Deve beber agora cerca de 40 ml de água para lavar a boca e comer um pouco de maçã para libertar o sabor)

Amostra 4:

Como classifica o odor?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica a textura?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica o sabor?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Como classifica o sabor que permanece na boca 2 minutos após a toma?

1 - Muito mau	2 - Mau	3- Nem bom nem mau	4 - Bom	5 - Muito bom

Relativamente ao sabor indique ainda:

A amostra 4 apresenta um sabor amargo comparativamente à amostra 2?

Sim ___ Não ___

Muito obrigada!

Anexo 3 - Parecer de conclusão relativo ao Processo n.º CE-UBI-Pj-2017-014 emitido pela Comissão de Ética da UBI



comissaodeetica@ubi.pt
Convento de Santo António
6201-001 Covilhã | Portugal

Parecer relativo ao processo n.º CE-UBI-Pj-2017-014

Na sua reunião de 12 de fevereiro de 2019 a Comissão de Ética apreciou, retrospectivamente a documentação científica submetida referente ao pedido de parecer do projeto **“Desenvolvimento e Formulação de Gomas Orais de Prednisolona”**, da proponente **Rafaela Maria Ribeiro Borges**, a que atribuiu o código n.º CE-UBI-Pj-2017-014.

Na sua análise não identificou matéria que ofenda os princípios éticos e morais sendo de parecer que o estudo em causa pode ser aprovado

Covilhã e UBI, 14 de fevereiro de 2019

A Vice-Presidente da Comissão de Ética

Professora Doutora Ana Leonor Serra Morais dos Santos
Professora Auxiliar

Anexo 4 - Registo dos protocolos preparados nos Serviços Farmacêuticos do CHCB, durante a minha permanência no sector de Farmacotecnia.

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Quimioterapia	Neoplasia	Gemcitabina	28 dias	Dexametasona 5 mg Ondasetron 8 mg	Gemcitabina 828 mg (1000 mg/m ²)
	Neoplasia	FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Dexametasona 8 mg Ondasetrom 8 mg	Oxaliplatina (85 mg/ m ²) Levofolinato dissódico (200 mg/ m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Neoplasia	CETUXIMAB + FOLFOX	14 dias	Lorazepam 1 mg Clemastina 2 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Dexametasona 8 mg Ondasetrom 8 mg	Cetuximab (500 mg/m ²) Oxaliplatina (85 mg/ m ²) Levofolinato dissódico 190 mg Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Neoplasia	BEVACIZUMAB + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Dexametasona 8 mg Ondasetrom 8 mg Atropina 0,3 mg	Bevacizumab 235 mg Irinotecano (180 mg/m ²) Levofolinato dissódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Neoplasia	GRAMONT	14 dias	Lorazepam 1 mg Metoclopramida 10 mg	Levofolinato dissódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Neoplasia	PACLITAXEL (MAMA)	semanal	Lorazepam 1 mg Clemastina 2 mg Dexametasona 8 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante)	Paclitaxel (80 mg/m ²)
	Neoplasia	PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB IV + PACLITAXEL (MAMA)		Clemastina 2 mg Dexametasona 8 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante)	Paclitaxel (80 mg/m ²)
	Neoplasia	DOCETAXEL- MONOTERAPIA	21 dias	Dexametasona 8 mg Ondasetrom 8 mg	Docetaxel (75 mg/m ²)

Quimioterapia	Neoplasia	DOCETAXEL-NEO MAMA	28 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetrom 8 mg	Docetaxel (75 mg/m ²)
	Neoplasia	XELOX	21 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Dexametasona 8 mg Ondasetrom 8 mg	Oxaliplatina (130 mg/m ²)
	Neoplasia da Próstata Metastizada	DOCETAXEL-MONOTERAPIA	21 dias	Dexametasona 8 mg Ondasetrom 8 mg	Docetaxel (100 mg/m ²)
	Carcinoma in situ da mama	TRASTUZUMAB SC (MAMA)	21 dias	Paracetamol 1000 mg	Trastuzumab 600 mg
	Adenocarcinoma da mama	AC	21 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Dexametasona 20 mg Ondasetrom 8 mg	Doxorrubicina (60 mg/m ²) Ciclofosfamida (600 mg/m ²)
	Doença do Pâncreas NCOP	GEMCITABINA + NAB-PACLITAXEL (PÂNCREAS)	28 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetrom 8 mg Fosaprepitant 150 mg	Paclitaxel (125 mg/m ²) Gemcitabina (1000 mg/m ²)
	Neoplasia Maligna da Bexiga	Gemcitabina/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetrom 8 mg	Gemcitabina (1250 mg/m ²) Carboplatina (5 AUC)
	Neoplasia Maligna do Ângulo Hepático do Colon	GRAMONT	14 dias	Lorazepam 1 mg	Levofolinato dissódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Neoplasia Maligna do Corpo do Estômago	CISPLATINA (60 mG/M ²) + 5-FU (200 MG/M ² , D1-D21, INFUSOR 7 DIAS) GASTRIC	21 dias		Fluorouracilo (1400 mg/m ²)
	Neoplasia Maligna do Esófago Torácico	CISPLATINA (60 mG/M ²) + 5-FU (200 MG/M ² , D1-D21, INFUSOR 7 DIAS) GASTRIC	21 dias		Fluorouracilo (1400 mg/m ²)
Neoplasia Maligna	CISPLATINA (60	21 dias	Cloreto de Potássio 10 mL	Cisplatina (60 mg/m ²)	

Quimioterapia	do Esófago Torácico	mG/M ²) + 5-FU (200 MG/M ² , D1-D21, INFUSOR 7 DIAS) GASTRIC		Ondasetrom 8 mg Dexametasona 12 mg Furosemida 20 mg Fosaprepitant 150 mg Sulfato de Magnésio 10 mL	Fluorouracilo (1400 mg/m ²)
	Carcinoma do Colon Metastizado	GRAMONT	14 dias	Lorazepam 1 mg	Levofolinato disódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Carcinoma do Colon Metastizado	BEVACIZUMAB + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Dexametasona 8 mg Ondasetrom 8 mg Atropina 0,3 mg	Bevacizumab 450 mg Irinotecano (180 mg/m ²) Levofolinato disódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Carcinoma do Colon Metastizado	BEVACIZUMAB + FOLFIRI	14 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetrom 8 mg Atropina 0,25 mg	Bevacizumab 270 mg Irinotecano (180 mg/m ²) Levofolinato disódico (200 mg/m ²) Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
	Neoplasia	RECTO-QRT		Dexametasona 5 mg Ondasetron 8 mg	Fuorouracilo (1575 mg/m ²)
Hematologia	Linfoma de Hodgkin	ABVD	28 dias	Ondasetron 8 mg Paracetamol 1000 mg Dexametasona 5 mg (administrada no final da QT)	Doxorrubicina (25 mg/m ²) Bleomicina (10 mg/m ²) Vinblastina (6 mg/ m ²) Dacarbazina (375 mg/m ²)
	Linfoma não Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg Paracetamol 1000 mg Metilprednisolona 125 mg Ondasetron 8 mg Ranitidina 300 mg (medicação adjuvante)	Rituximab (375 mg/m ²) Ciclofosfamida (750 mg/m ²) Doxorrubicina (50 mg/m ²) Vincristina (1,4 mg/m ²)
	Mieloma Múltiplo, Sem Menção de	CYBORD (Ciclos 1-2)	28 dias		Bortezomib (1,3 mg/m ²)

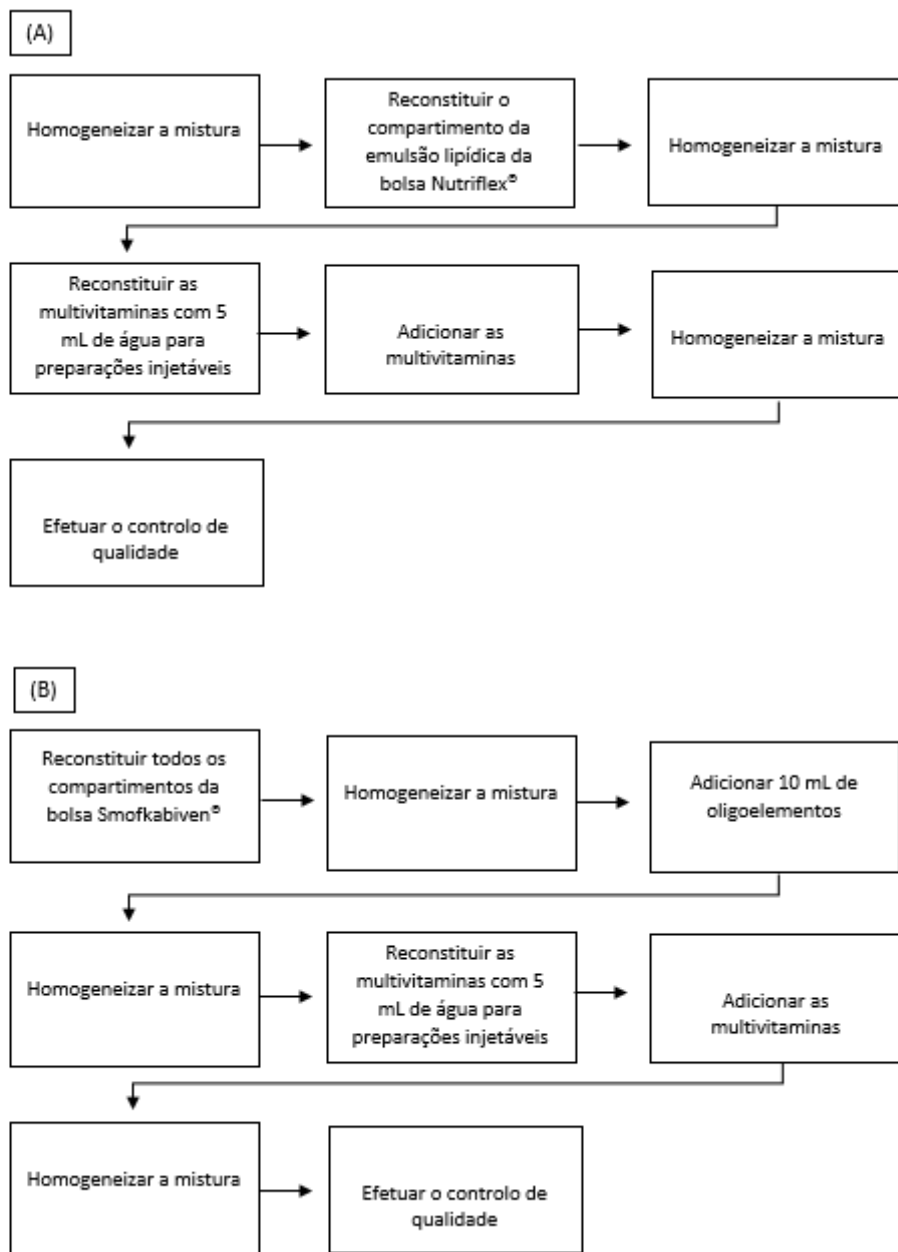
	Remissão				
	Mieloma Múltiplo, Sem Menção de Remissão	CYBORD (Ciclos 3-4)	28 dias	Dexametasona 50 mg	Bortezomib (1,3 mg/m ²) Ciclofosfamida (300 mg/m ²)
	Mieloma Múltiplo, Sem Menção de Remissão	CYBORD (Ciclos 1-2)	28 dias		Bortezomib (1,3 mg/m ²) Ciclofosfamida (300 mg/m ²)
	Mieloma Múltiplo, Sem Menção de Remissão	VELDEX SEMANAL	35 dias	Dexametasona 25 mg	Bortezomib 2,1 mg (1,3 mg/m ²)
Reumatologia	Artrite Reumatoide	Metotrexato - Artrite Reumatoide			Metotrexato 25 mg
	Artrite Reumatoide	Metotrexato - Artrite Reumatoide			Metotrexato 15 mg
	Artrite Reumatoide	Metotrexato - Artrite Reumatoide			Metotrexato 20 mg
Pneumologia	Adenocarcinoma do pulmão - estadio IV	Pemetrexedo/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetrom 8 mg	Pemetrexedo (500 mg/m ²) Carboplatina (5 AUC)
	Adenocarcinoma do pulmão - estadio IV	NIVOLUMAB			Nivolumab 209,7 mg
	Adenocarcinoma do pulmão - estadio IV	PEMBROLIZUMAB (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias		Pembrolizumab 200 mg
	Adenocarcinoma do pulmão	PEMBROLIZUMAB (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias		Pembrolizumab 200 mg
	Adenocarcinoma	VINORRELBINA	21 dias		Vinorelbina (60 mg/m ²)

	primitivo do pulmão	ORAL (60 mg/m ²)			
Pneumologia	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	PEMETREXED	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetrom 8 mg	Pemetrexedo (500 mg/m ²)
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetrom 8 mg	Pemetrexedo 890 mg (500 mg/m ²) Carboplatina 662,25 mg (5 AUC)
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	NIVOLUMAB			Nivolumab 226,8 mg
	Carcinoma pulmonar de pequenas células	TOPOTECANO 4 MG/M ² - PNEUMOLOGIA	Pausa de 1 semana após 3 ciclos	Ondasetrom 8 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Hidroxizina 50 mg Dexametasona 10 mg	Topotecano (4 mg/m ²)
	Carcinoma pulmonar de pequenas células	Carboplatina/ Etoposido	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetron 8 mg Ranitidina 50 mg (medicação adjuvante) Hidroxizina 25 mg	Carboplatina (5 AUC) Etoposido (100 mg/m ²)
	Carcinoma Epidermoide do Pulmão	Gemcitabina/ Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg Ondasetron 8 mg	Gemcitabina 2400 mg (1250 mg/m ²) Carboplatina 843,3 mg
Urologia	Neoplasia da Bexiga	IMUNO BCG			Bacilo Calmette-Guerin 1 U.
	Neoplasia Maligna da Bexiga	Mitomicina-C-Urologia	7 dias		Mitomicina 40 mg
	Neoplasia Maligna da Bexiga	IMUNO BCG			Bacilo Calmette-Guerin 1 U.

Anexo 5 - Bolsas Disponíveis para Prescrição no CHCB.

Nome Comercial	Composição	Volume	Veia de administração	Aporte Calórico
Nutriflex® Lipid Peri	AA. 4,6 g/L N + Glucose 64 g/L + Lip 40 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou Central	955 kcal
Nutriflex® Omega S	AA. 8 g/L N + Glucose 144 g/L + Lip 40 g/L + Electrólitos emul inj Sac Frac 1250 mL	1250 mL	Central	1475 kcal
Smofkabiven® Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 kcal
Smofkabiven® Central	AA. 8 g/L N + Glucose 127 g/L + Lip 38 g/L + Electrólitos Emul inj Sac triplo 1970 mL	1970 mL	Central	2200 kcal

Anexo 6 - Representação esquemática da reconstituição e aditivação das bolsas de NP Nutriflex® (A) e Smofkabiven® (B).



Anexo 7 - Registo das bolsas de Nutrição Parentérica que tive a oportunidade de preparar durante o período de estágio no sector de Farmacotecnia do CHCB.

Bolsa	Quantidade	Aditivos	Veia de Administração	Validade
Nutriflex Lipid Peri 1E 1250 mL (795 Kcal/5,7 g de azoto)	12	Oligoelementos 10 mL + Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5 mL	Periférica	7 dias a 2-8 °C + 48 horas à temperatura ambiente
Nutriflex Omega S 1250 mL (1475 Kcal/10 g de azoto)	6	Oligoelementos 10 mL + Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5 mL	Central	7 dias a 2-8 °C + 48 horas à temperatura ambiente

