

Alterações na farmacocinética em condições de microgravidade

**Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação e Farmácia Comunitária
Versão final após defesa**

Flávio Rafael Gomes Ribeiro

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

Orientador: Prof. Doutor Márcio José de Abreu Marques Rodrigues
Coorientador: Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves

Julho de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Flávio Rafael Gomes Ribeiro, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40192 do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 30 / 07 / 2024

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Folha em branco

Agradecimentos

Nesta última etapa do meu percurso académico gostaria de agradecer a todas as pessoas que sempre me acompanharam e ajudaram para que tudo isto fosse possível.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer aos meus orientadores, Prof. Doutor Márcio José de Abreu Marques Rodrigues e ao Prof. Doutor Gilberto Lourenço Alves, por terem acreditado num tema não muito usual, por todo o apoio e disponibilidade constante ao longo deste trabalho.

Também tenho a agradecer ao Dr. Raúl Almeida e toda a equipa da farmácia Santa Ana por me terem proporcionado um estágio curricular muito educativo, cheio de oportunidades e por me receberem sempre de braços abertos. Foi a minha primeira equipa de trabalho e tenho a certeza que será sempre das melhores, pois havia um sentimento de família entre todos. Irei para sempre recordar-vos com um enorme afeto e gratidão!

Aos meus pais, quero agradecer todo o esforço que fizeram para que tivesse um futuro melhor sem nunca me ter faltado nada. Obrigado por me terem transmitido os melhores valores e as bases para conseguir enfrentar todos os passos da minha vida da melhor maneira possível. Obrigado por tudo!

Aos meus amigos, ou à minha segunda família que a Covilhã me deu, quero agradecer por terem feito estes anos inesquecíveis e cheios de memórias felizes e bonitas apesar de todos os momentos menos positivos. À minha Chica, à Verdocas, à Mariana e a todos que me acompanham, espero que tenham todo o sucesso que desejam!

Folha em branco

Resumo

O presente relatório que foi realizado no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, encontra-se dividido em dois capítulos que correspondem à vertente de Investigação e à vertente de Farmácia Comunitária, respetivamente. No primeiro capítulo foram revistas e analisadas algumas das alterações provocadas pela microgravidade nas propriedades cinéticas de variados fármacos. Até muito recentemente os fármacos eram administrados numa estação espacial de forma igual ao que acontece na Terra, mas começou a perceber-se que com as várias alterações fisiológicas já bem estudadas em microgravidade, alguns fármacos comportam-se de maneira diferente e por isso tem de ser administrados de outra forma e com mais precaução, devido ao possível risco para a saúde dos tripulantes. Para sintetizar tanto as alterações fisiológicas como as variações farmacocinéticas foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados Web of Science e procedeu-se à esquematização da informação encontrada e à subsequente análise. Após a observação detalhada da informação científica de vários fármacos usados pelos astronautas e comparando com a literatura da área conclui-se que os modelos usados para simular a microgravidade experienciada em condições de voo espacial, mimetizam as alterações físicas que os humanos sofrem em microgravidade e percebeu-se que as alterações cinéticas dependem de fármaco para fármaco ou entre classes farmacológicas, isto porque cada fármaco tem a sua estrutura química e quando os processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção do organismo são alterados a ação farmacológica desse fármaco pode também ser alterada. Estas diferenças podem transformar-se num risco ou não para os tripulantes de missões espaciais. Contudo ainda são necessários mais e melhores estudos. O segundo capítulo consiste no relatório onde está documentado o conjunto de atividades desenvolvidas durante o período de estágio na Farmácia Santa Ana, que decorreu no período de 11 de setembro de 2023 a 2 de fevereiro de 2024, sob orientação do Dr. Raúl Almeida. Neste capítulo são descritas todas as atividades realizadas ao longo deste estágio, desde a organização e gestão da farmácia até às evoluções tecnológicas e legislativas ocorridas na área de saúde, bem como a comunicação com o utente.

Palavras-chave

Farmácia comunitária; Farmacocinética; Microgravidade; Modelos animais; Modelos humanos; Voo espacial.

Folha em branco

Abstract

The present report, which was carried out as part of the “Internship” curricular unit of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, is divided into two chapters that correspond to the research strand and the community pharmacy strand, respectively. The first chapter some changes caused by microgravity in the pharmacokinetics of various drugs were reviewed and analysed. Until very recently, drugs were administered on the space station in the same way as they are given on Earth, but it began to be realized that with the various physiological changes already well studied in microgravity, some drugs behave differently and therefore have to be administered in a different way and with more caution, due to the possible risk to crew members' health. To summarise both the physiological changes and the pharmacokinetic variations, a bibliographic search was carried out in the Web of Science database, and the information found was schematized and subsequently analysed. After detailed observation of the scientific information on various drugs used by astronauts and comparing with the literature in the field, it is concluded that the models used to simulate the microgravity experienced in space flight conditions, mimic the physical alterations that humans undergo in microgravity and it was noted that the pharmacokinetic alterations depend from drug to drug or between pharmacological classes, because each drug has its own mechanism of action and chemical structure and when the absorption, distribution, metabolism and excretion of the drug from the body is altered, the behaviour of that drug is also altered. These differences may or may not become a risk to crew members on space missions. However, more and better studies are still needed. The second chapter consists of a report documenting all the activities carried out during my internship at Farmácia Santa Ana, which took place from September 11, 2023 to February 2, 2024, under the guidance of Dr Raúl Almeida. This chapter describes all the activities carried out during this internship, from the organisation and management of the pharmacy to technological and legislative developments in the health sector, as well as communication with the patient.

Keywords

Community pharmacy; Pharmacokinetics; Microgravity; Animal models; Human models; Spaceflight.

Folha em branco

Índice

Capítulo 1 – Alterações na farmacocinética em condições de microgravidade	1
1. Introdução	1
1.1. Alterações fisiológicas.....	2
1.1.1. Sistema gastrointestinal.....	2
1.1.2. Sistema cardiovascular	3
1.1.3. Sistema Nervoso	4
1.1.4. Sistema esquelético e muscular.....	4
1.1.5. Sistema imunitário	4
1.1.6. Metabolismo e excreção	5
1.2. Modelos animais	6
1.3. Modelos humanos	7
2. Objetivos	8
3. Materiais e Métodos.....	9
3.1. Estratégia de pesquisa.....	9
3.2. Tratamento de dados	9
4. Resultados	9
5. Discussão.....	31
6. Conclusão	35
7. Bibliografia	36
Capítulo 2 – Estágio curricular em Farmácia Comunitária.....	43
1. Introdução.....	43
2. Caracterização e Organização da Farmácia	44
2.1. Localização e horário de funcionamento	44
2.2. Recursos humanos e as suas funções	44
2.3. Espaço físico exterior	45
2.4. Espaço físico interior	46
3. Informação e documentação científica.....	48
4. Seleção de fornecedores e aquisição dos Medicamentos e produtos de saúde	49
5. Receção de encomendas e gestão de stocks.....	50
6. Controlo dos prazos de validade.....	52
7. Cuidados de saúde prestados na farmácia.....	52
7.1. Vacinação sazonal contra a gripe e a COVID-19.....	54
7.2. Preparação individualizada da medicação	57
.....	60

8. Dispensa de Medicamentos.....	60
8.1. Medicamentos sujeitos a receita médica.....	61
8.1.1. Prescrição Eletrónica Desmaterializada.....	62
8.1.2. Prescrição eletrónica materializada.....	63
8.1.3. Prescrição Manual.....	64
8.2. Dispensa de substâncias estupefacientes ou psicotrópicas.....	65
8.3. Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade.....	66
8.4. Dispensa de medicamentos manipulados.....	68
8.4.1. Preparações extemporâneas.....	69
9. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica.....	69
10. Suplementos alimentares, produtos naturais e fitoterapia.....	73
11. Medicamentos e produtos veterinários.....	74
12. Produtos de Dermofarmácia, cosmética e higiene.....	76
13. Dispositivos médicos.....	77
14. Processamento do receituário e faturação mensal do receituário.....	77
15. Valormed.....	78
16. Formações.....	79
17. Conclusão.....	80
18. Bibliografia.....	81
Anexo 1.....	84
Anexo 2.....	85

Lista de Figuras

Capítulo 1

Figura 1 - Resumo esquemático de todas as alterações fisiológicas conhecidas que podem afetar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de vários fármacos. 5

Capítulo 2

Figura 1 - Consulta E-Vacinas.....	56
Figura 2 - Registo de vacinas administradas num utente.....	56
Figura 3 - Exemplo do registo da vacina efetuado na farmácia.....	56
Figura 4 - Máquina de preparação individual de medicação.....	58
Figura 5 - Lista impressa com as quantidades necessárias para recarregar os canisters.	59
Figura 7 - Mapa com as posições em que deve-se colocar os respetivos medicamentos.	60
Figura 6 - Verificação do medicamento que se vai inserir no tabuleiro	59
Figura 8 - Tabuleiro usado com os vários comprimidos nas suas posições.	60
Figura 9 - Formulário para o registo da dispensa de medicamentos hospitalares	67
Figura 10 - Formulário para o registo da dispensa de medicamentos hospitalares (continuação)	67
Figura 11 - Embalagem Vittopic® Gel 30 g	71
Figura 12 - Embalagem de Candiset®	72
Figura 13 - Embalagem de Ben-u-ron® Direct 500 mg.....	73
Figura 14- Embalagem de DormiNatur® Gomas.....	74
Figura 15 - Embalagem Acarene® Spray.....	75

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Desvantagens dos vários modelos que simulam a microgravidade.....	7
Tabela 2 - Resultados de vários estudos farmacocinéticos realizados com o modelo de ratos com cauda suspensa.	14
Tabela 3 - Resultados de vários estudos farmacocinéticos realizados com o modelo de humanos em posição hipocinesia anti-ortostática (ANOH).	23
Tabela 4 - Resultados de vários estudos farmacocinéticos realizados em condições reais de voo espacial.	29

Folha em branco

Lista de Acrónimos e Siglas

1G	Gravidade terrestre
ANOH	Hipocinésia anti-ortostática
AUC	Área sob a curva da concentração em função do tempo
AUC _{0-∞}	Exposição total do fármaco ao longo do tempo
BHE	Barreira hematoencefálica
CL	Clearance
CL/F	Clearance corrigida pela biodisponibilidade
C _{máx}	Concentração máxima
CNP	Código Nacional do Produto
CSF	Líquido cefalorraquidiano
DCI	Denominação comum internacional
F	Biodisponibilidade oral
FJ	Farmácia Jardim
FS	Farmácia Santa Ana
GRP	Gabinete de Relações Públicas
HBR	Repouso em cama
ISS	Internacional Space Station
IV	Administração intravenosa
IVA	Imposto sob valor acrescentado
K _a	Constante de absorção
K _{el}	Constante de eliminação
MRT	Tempo médio de residência
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de venda exclusiva em farmácia
NASA	<i>National Aeronautics and Space Administration</i>
PIM	Preparação individualizada da medicação
P-gp	Glicoproteína-P
PK/PD	Farmacocinética e farmacodinâmica
PVF	Preço de venda à farmácia
PVP	Preço de venda ao público
s _μ G	Microgravidade simulada
SMS	Síndrome de movimento espacial
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Serviço Nacional de Saúde
T _{1/2}	Tempo de semivida
T _{máx}	Tempo necessário para atingir a concentração máxima
UBI	Universidade da Beira Interior
V _d	Volume de distribuição
V _d /F	Volume de distribuição corrigido pela biodisponibilidade
V _{ss}	Volume de distribuição em estado estacionário
V _{ss} /F	Volume de distribuição em estado estacionário corrigido pela biodisponibilidade

Folha em branco

Capítulo 1 – Alterações na farmacocinética em condições de microgravidade

1. Introdução

Na década de sessenta do século passado o Homem deu um grande passo ao conseguir levar os seres humanos ao espaço. Passado mais de meio século já foram ao espaço mais de 500 astronautas. Ainda assim, continua a haver o interesse em viagens espaciais inclusivamente de longo curso até Marte, pelo é essencial perceber os efeitos da microgravidade no corpo humano e as suas implicações na farmacocinética dos vários fármacos já usados pelos astronautas assim como aqueles medicamentos que poderão vir a ser precisos nas viagens mais longas ou em doenças graves durante as mesmas. Alguns relatórios indicaram que o número de medicamentos, no medical kit a bordo da estação espacial internacional (ISS), era mais de 100 e com tendência para aumentar. Os tripulantes normalmente usam estes medicamentos para prevenir e/ou tratar pequenos sintomas associados ao ambiente onde estão, como, por exemplo, a síndrome de movimento espacial (SMS), problemas de sono, dores de cabeça e corporais, congestão nasal, alergias e infeções. Ainda há relatórios da toma de vitaminas, contraceptivos orais e medicamentos para distúrbios cardiovasculares e neurológicos (1,2). Ao início os tratamentos farmacológicos eram dados consoante a farmacocinética conhecida em gravidade terrestre, até que se começou a perceber que com as várias mudanças fisiológicas em microgravidade, alguns fármacos comportam-se de maneira diferente e por isso tem de ser dados de outra forma e com mais precaução, devido ao possível risco para a saúde dos tripulantes. As alterações fisiológicas que a diminuição da gravidade provoca já são bem conhecidas, entre elas temos a perda de densidade óssea e muscular, a alteração no funcionamento dos sistemas cardiovascular, neuro vestibular e imunológico, bem como as alterações na distribuição dos fluidos corporais que constitui um dos fatores com maior importância para o tema em estudo (3). Outro aspeto que tem vindo a ser comprovado é que a microgravidade afeta o fígado e conseqüentemente o metabolismo de vários medicamentos e outras substâncias exógenas e endógenas, o que significa que talvez tenha de haver um seguimento farmacoterapêutico mais atento e personalizado, bem como, uma necessidade de realizar mais estudos intensivos nesta matéria (4). Atualmente a maioria dos voos espaciais estão limitados à órbita baixa terrestre e a estadia dos astronautas é relativamente curta, não mais que 6 meses por pessoa. O que não apresenta um grave problema para a eficácia e estabilidade dos

medicamentos que são enviados nas viagens, pois estes costumam ter um a dois anos de prazo de validade. Contudo a radiação a que os tripulantes e os fármacos estão expostos acresce ao risco de o prazo de validade diminuir ou até mesmo haver a sua degradação completa, como acontece no caso específico da EpiPen® (5).

Estes fatores ainda ficam mais limitantes quando se fala em viagens de longo curso, como a ida a Marte, uma viagem, no mínimo, de 9 a 12 meses, mais uma estadia de 6 meses no famoso planeta vermelho e ainda a viagem de volta, estaríamos a falar no total em 2 anos de missão. Como consequência destas viagens prolongadas, as limitações de massa e volume em cada carga de uma missão, é impossível haver o reabastecimento de medicamentos e material médico pois muitos dos fármacos já chegariam fora do seu prazo de validade (6, 7). As possíveis soluções seriam o prolongamento do prazo da validade e/ou estabilidade dos fármacos, tal como, a preparação e fabrico de medicamentos fora da Terra, em microgravidade pois já existem provas que o estudo e a formulação de fármacos a gravidade mais baixa pode trazer novos resultados em termos da sua ação terapêutica que beneficiaria tanto os astronautas, como os doentes em Terra.

1.1. Alterações fisiológicas

1.1.1. Sistema gastrointestinal

De entre os sistemas anatómicos, o sistema gastrointestinal é aquele que influencia mais a dinâmica entre o corpo e o fármaco, principalmente no caso de fármacos administrados oralmente, que por sua vez é a via de administração mais usada no espaço. A absorção desses fármacos *per os*, está à mercê de vários fatores como a taxa de dissolução, a microflora intestinal, enzimas intraluminais e epiteliais, taxa de passagem através do epitélio gastrointestinal, taxa de esvaziamento gástrico, tempo do transitio intestinal, volume sanguíneo gastrointestinal e ao metabolismo de primeira passagem. O esvaziamento gástrico, ou seja, a velocidade a que uma substância deixa o estômago e entra no intestino delgado é mais lento e mais variável em microgravidade e o trânsito intestinal, que corresponde à velocidade a que as partículas atravessam o intestino é mais rápida e mais variável em microgravidade (8,9). Esta oscilação faz com que o esvaziamento gástrico seja um dos principais fatores responsáveis pela variabilidade da absorção do fármaco, que afeta a constante de absorção (K_a), concentração máxima ($C_{máx}$), tempo necessário para atingir a concentração máxima ($T_{máx}$) e área sob a curva da concentração em função do tempo (AUC) (10). Por sua vez o esvaziamento gástrico é altamente influenciado por vários fatores: volume de comida e calorias ingeridas (a

qualidade e consistência dos alimentos no espaço difere da dos alimentos consumidos na Terra), exercício, tamanho e densidade das partículas, temperatura, viscosidade, osmolalidade e os fatores associados às respostas fisiológicas, como o fluxo sanguíneo esplâncnico, a posição do corpo e o equilíbrio eletrolítico (11). Os fatores como o stress e outros associados às missões espaciais, podem ter um impacto significativo na composição e na função da microbiota intestinal (12). O crescimento de bactérias como a *Escherichia coli* e a *Clostridium difficile*, é acelerado significativamente num ambiente sem gravidade, no entanto a flora protetora, como a bifidobacteria e lactobacillus, diminuem ou são até mesmo eliminadas (13). Outra modificação encontrada pela NASA, foi o aumento da resistência de certos microrganismos intestinais a vários antibióticos o que pode dificultar o tratamento de infeções ocorridas numa missão espacial (14). Os fármacos fracamente acídicos podem apresentar um aumento da absorção devido ao facto da sua presença no estômago ser prolongada, mas para a maioria dos medicamentos, particularmente os que apresentam caráter básico, a absorção ocorre nas regiões mais básicas do intestino (9). Como uma grande percentagem de astronautas sofre de SMS, o seu tratamento com fármacos antieméticos, atrasa ainda mais o esvaziamento gástrico e por sua vez afeta os parâmetros farmacocinéticos (2). Além disso, a redistribuição geral dos fluidos corporais, que é responsável pelo edema tecidual que ocorre durante os voos espaciais, afeta a absorção a nível intestinal (ou por outros órgãos) (9). Os resultados de alguns estudos sobre as células da mucosa intestinal e a permeabilidade intestinal sugerem que a permeabilidade do trato gastrointestinal aumenta e a função de barreira da mucosa diminui num ambiente como o espaço (15). Tendo em conta estes fatores e o ambiente em que os astronautas estão expostos, podemos verificar que há toda uma panóplia de alterações que podem mudar a cinética dos fármacos em microgravidade.

1.1.2. Sistema cardiovascular

A diferença na distribuição de fluidos corporais inicia-se quando os astronautas estão com as pernas elevadas, acima do plano torácico-abdominal em posição de pré-lançamento na nave espacial (2). Quando os tripulantes já se encontram em condições de microgravidade existe uma deslocação de fluido das partes inferiores para as superiores do corpo e um subsequente ajustamento que depois leva a uma diminuição do volume sanguíneo, a um aumento no débito cardíaco e as artérias e veias da parte superior do corpo ficam distendidas (2,9). Após alguns dias, a diurese e natriurese aumentam e há uma redução no volume do líquido extracelular e do plasma, embora o

volume de urina diminua com o tempo devido à redução da ingestão de água e à baixa umidade relativa na ISS e ainda devido ao aumento de evaporação através dos pulmões e da pele (2,9). Alguns estudos demonstram que os níveis de albumina tendem a baixar nas primeiras semanas em microgravidade o que leva a uma percentagem de fármaco livre em circulação elevada, que por sua vez, conduz a uma maior disponibilidade do fármaco para o(s) seu(s) alvo(s) (9). Tendo em conta o que se sabe em ambiente terrestre, essa descida não seria um grande problema em termos da eficácia da maioria dos fármacos que têm uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, mas com o aumento da permeabilidade capilar, não se pode concluir que não haverá alteração na distribuição/eficácia dos fármacos (2).

1.1.3. Sistema Nervoso

Para além destas alterações, há um aumento no volume do líquido cefalorraquidiano (CSF) especialmente em viagens com duração superior a 5 meses. O aumento da pressão intracraniana e periorbital causado pelo CSF pode levar à síndrome neuro-ocular associada ao voo. O distúrbio da barreira hematoencefálica induzida pelo voo espacial, devido a inflamação ligeira crónica e a um desequilíbrio no stress oxidativo, poderá ser responsável pela passagem de fármacos que geralmente são impermeáveis a esta barreira no cérebro, causando assim efeitos adversos tóxicos.

1.1.4. Sistema esquelético e muscular

Foi relatado que a água corporal total diminui cerca de 3% após a permanência prolongada no espaço. A massa corporal total diminui durante o voo espacial, principalmente com uma redução da massa corporal magra. Assim, para uma dada dosagem, espera-se que a concentração do fármaco na corrente sanguínea seja mais elevada (9). A descalcificação óssea que ocorre em microgravidade pode alterar a eliminação renal, alterando assim a função renal, enquanto a atrofia muscular pode perturbar a distribuição do fármaco devido às alterações nos músculos (16).

1.1.5. Sistema imunitário

O sistema imunitário está intimamente ligado à homeostase de quase todos os órgãos e pode afetar vários aspetos da farmacocinética. Por exemplo, foi demonstrado que as

modificações na função imunitária traduzem-se em alterações na farmacocinética de fármacos de baixo peso molecular. Além disso, a atividade imunitária alterada pode estar associada a sintomas de hipersensibilidade nos astronautas e pode potencialmente colocá-los em risco acrescido de reações adversas de hipersensibilidade a medicamentos (2).

1.1.6. Metabolismo e excreção

O metabolismo é outra das áreas estudadas pela farmacocinética e tal como as outras fases anteriormente explicadas, qualquer alteração fisiológica que ocorra no fígado, mais especificamente nas enzimas do citocromo P450 e proteínas, vai modificar muitos dos parâmetros cinéticos dos fármacos. Como tem vindo a ser estudado, os níveis de certas proteínas e glicogénio, bem como, as estruturas funcionais de algumas enzimas mudam em ambientes de microgravidade simulada (15). Dentro das várias famílias de enzimas de fase I, a superfamília dos citocromos P450 é responsável pelo metabolismo de grande parte dos fármacos e por essa razão se houver variações a nível dos citocromos, estas poderão diminuir ou aumentar o metabolismo, levando a perfis metabólicos diferentes dos conhecidos para cada fármaco que por sua vez pode originar efeitos indesejáveis ou levar a falha terapêutica. Aproximadamente 31% dos fármacos que são usados na ISS são metabolizados por estas enzimas polimórficas o que pode contribuir para a variabilidade na farmacocinética, eficácia e segurança dos fármacos (17). A figura 1 resume todas as alterações fisiológicas referidas ao longo desta introdução.

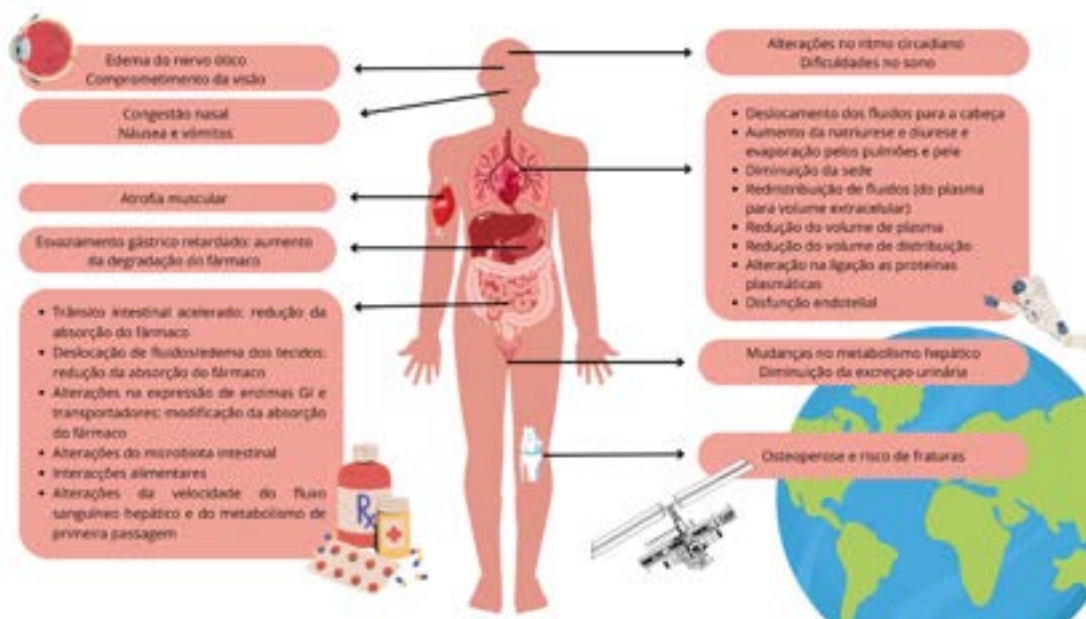


Figura 1 - Resumo esquemático de todas as alterações fisiológicas conhecidas que podem afetar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de vários fármacos. Adaptado de (9).

1.2. Modelos animais

Como na grande maioria dos estudos *in vivo*, o animal mais utilizado é o rato, não só os custos associados à aquisição e alojamento são consideravelmente inferiores aos de espécies de grande porte, como também existe um grande número de dados experimentais de ratos após voos espaciais. As condições simuladas de voo espacial podem ser obtidas através de diferentes modelos. Estes modelos incluem a imobilização parcial ou total do corpo com um molde (18), a paralisia do corpo devido a uma secção medular ou nervosa (19), a desidratação (20), a centrifugação (21), a pressão negativa na parte inferior do corpo (22) e a suspensão do rato utilizando os modelos descritos por Morey-Holton (23 – 25) ou por Musacchia (26 – 28).

De entre estes modelos, os que envolvem a suspensão são os mais utilizados porque reproduzem os dois eventos mais importantes: o deslocamento de fluidos e a hipocinesia-hipodinamia da parte inferior do corpo.

No modelo de Morey-Holton, um tubo de plástico é fixado à cauda do rato com fita adesiva e ligado a uma roldana por uma barra metálica. O ângulo de inclinação selecionado situa-se entre os 30° e 35° em relação à horizontal, porque permite uma repartição de 50% do peso do corpo nas patas dianteiras (29) e a mesma deslocação de fluidos observada nos astronautas (30). Apesar da inclinação, os ratos são capazes de se mover livremente nas suas gaiolas em qualquer direção e têm livre acesso a ração e água. Outros marcadores de longo prazo, indicam que o modelo de Morey-Holton reproduz corretamente as modificações fisiológicas observadas nos ratos durante um voo espacial.

No entanto, em ambos os modelos em que os ratos são suspensos existem algumas limitações. No modelo que usa a suspensão da cauda, há problemas de lesões na pele e de desenvolvimento de abscessos. A cauda do rato é essencial para a regulação da temperatura, pelo que, se for coberta uma área demasiado grande, o animal deixa de ser eficiente na irradiação da temperatura. Além disso, a suspensão prolongada da cauda pode levar à lordose. Na utilização de ratos machos, a suspensão da cauda conduz frequentemente à retração dos testículos para a cavidade abdominal (criptorquidismo), com possível perturbação hormonal (32). Há também alterações associadas a respostas ao stress. Após 48 horas de fixação horizontal (sem inclinação) ao dispositivo de suspensão, foi observado um aumento acentuado da diurese (49%), natriurese (44%) e

caliurese (36%), o que caracteriza uma resposta de stress à fixação horizontal e deve ser considerada como uma resposta diferente devido à inclinação (33).

No modelo de Musacchia, todo o corpo do rato é suspenso com um arnês de pontos e o animal tem livre acesso a comida e água. Existem os mesmos marcadores de longo prazo neste modelo (26). Apesar da boa adaptação do rato ao arnês (aumento normal de peso), este sistema de suspensão provoca um stress significativo no animal. Foi demonstrado um aumento significativo da pressão arterial durante uma experiência de 1 semana em ratos suspensos com arnês (28). Além disso, este sistema apresenta outras limitações. Em particular, como o animal ganha peso, o arnês deve ser periodicamente alterado para acomodar o crescimento. Isto implica a administração de anestésicos ligeiros e a remoção do aparelho, de modo que um novo arnês possa ser colocado no rato. Além disso, o arnês pode comprimir os órgãos internos (estômago, fígado, rim) e, conseqüentemente, modificar os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos administrados (26). Todas estas desvantagens de cada modelo estão sintetizadas na tabela 1.

Tabela 1 - Desvantagens dos vários modelos que simulam a microgravidade.

Análogos			
Animais		Humanos	
Morey-Holton	Musacchia	ANOH	HBR
Problemas de lesões na pele e abscessos	Stress significativo no animal	<ul style="list-style-type: none"> ○ Não reproduz o stress ou as exigências metabólicas ○ Variabilidade na conceção do estudo ○ Grupos limitados de sujeitos 	
Regulação da temperatura	Arnês deve ser periodicamente alterado		
Lordose	Administração de anestésicos ligeiros		
Criptorquidismo	Comprimir os órgãos internos		

ANOH, hipocinesia anti-ortostática; HBR, repouso em cama.

1.3. Modelos humanos

Os estudos de humanos em repouso deitados numa cama é um dos estudos análogos terrestres mais comum para mimetizar os voos espaciais devido às semelhanças nas

mudanças de fluidos corporais devido à microgravidade ou ao posicionamento da cabeça para baixo. Estes estudos procuraram identificar alterações no metabolismo dos medicamentos em função das mudanças posturais. Contudo poderá existir algumas desvantagens devido à variabilidade na conceção do estudo, incluindo períodos muito variáveis (de minutos a horas ou meses), grupos limitados de sujeitos, adesão ao posicionamento em repouso ou comparabilidade das variáveis em estudo.

Muitos estudos abordaram o metabolismo dos antibióticos, um tópico importante quando se considera os medicamentos adequados para incluir na farmácia da ISS. Além disso, é de salientar que não existem estudos para validar as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas em repouso como um análogo adequado ao voo espacial. Embora as alterações fisiológicas induzidas possam imitar a microgravidade no que diz respeito ao deslocamento de fluidos, a distribuição de fluidos e o estado de hidratação não correspondem necessariamente aos do voo espacial. Certamente, também não reproduz o stress ou as exigências metabólicas de um dia de trabalho típico da tripulação a bordo da ISS. Assim, os resultados do repouso são limitados tanto por evidências inconsistentes quanto por uma modelação inadequada do ambiente do voo espacial (9).

O modelo de hipocinesia anti-ortostática (ANO_H), substituiu amplamente o HBR e é atualmente considerado como o modelo de eleição para imitar a microgravidade, em particular, quando se investiga a atrofia cardíaca e muscular, a intolerância ortostática e a perda óssea devido à microgravidade (34). As observações subjetivas e empíricas verificadas durante os voos para o espaço de que o deslocamento de fluidos para a parte superior do corpo excedia o observado com a HBR levaram a este desenvolvimento adicional. Os ângulos de ANO_H utilizados variam entre -4° a -15°, mas -6° tornou-se o ângulo mais comum. Este ângulo de inclinação de -6° produz aproximadamente 0,1G de força no corpo humano (35). Curiosamente, foram registadas alterações do ritmo cardíaco durante o ANO_H de longa duração (36), em consonância com os dados em voo. A farmacocinética de vários fármacos foi investigada utilizando maioritariamente o modelo 6° ANO_H.

2. Objetivos

O principal objetivo deste trabalho de investigação foi rever e sistematizar as alterações provocadas pela microgravidade na farmacocinética de variados fármacos.

3. Materiais e Métodos

3.1. Estratégia de pesquisa

Foi feita uma pesquisa bibliográfica na base de dados da Web of Science para a obtenção de dados científicos para efetuar esta revisão. As palavras-chave usadas numa primeira pesquisa foram “microgravity”, “spaceflight”, “weightlessness” e “pharmacokinetics”. Após a pesquisa os resultados foram analisados pela leitura dos respetivos títulos e resumos de forma a perceber se seriam elegíveis com o tema proposto para este trabalho. No caso de alguns dos artigos que não estavam acessíveis foi enviado email ao próprio autor a solicitar e noutros casos foi feito o pedido a bibliotecas. Nalguns casos excepcionais não foi possível obter o documento com texto integral mesmo após o contacto direto ao respetivo autor. Das 149 referências encontradas foram seleccionadas 15 referências (6 artigos relativos a estudos em animais e 7 artigos relativos a estudos em humanos um conference paper e um abstract que constam nos relatórios técnicos da NASA).

3.2. Tratamento de dados

Depois de seleccionar os artigos finais, os respetivos dados foram esquematizados e resumidos usando o programa Microsoft Excel®. Para facilitar a leitura e organizar esta revisão, os dados foram divididos pelos vários tipos de estudos mencionados na introdução. Nas tabelas para cada tipo de estudo foram criadas várias secções: fármaco estudado, via de administração, dose/formulação, número de animais/participantes, grupos em estudos e duração, resultados, e indicação das respetivas referências.

4. Resultados

Dos 15 artigos científicos seleccionados, dividiu-se os estudos realizados em modelos análogos ou em condições de voo espacial reais. Dentro dos estudos análogos ainda se separou os artigos utilizando modelos animais e modelos humanos.

Na tabela 2 pode-se observar alguns estudos realizados usando o modelo de suspensão da cauda de ratos. Os fármacos que foram administrados por via oral e/ou via intravenosa (IV), pertencem na sua maioria às classes dos analgésicos, antipiréticos (paracetamol e antipirina), antibióticos (moxifloxacina), antiácidos (subsalicilato de bismuto e hidróxido de alumínio/magnésio), compostos fenólicos (loureirina A, loureirina C e 7,4'-dihidroxi-flavona pterostilbeno) e vitaminas (ácido fólico). Estes resultados foram obtidos através da utilização de amostras entre 11 a 180 ratos por experiência divididos por dois ou mais grupos para que seja possível uma comparação entre um grupo de controlo em condições normais e outro em condições de microgravidade simulada.

No estudo efetuado por Gandia et al., (37) utilizaram dois grupos de controlo e três grupos com diferentes períodos de simulação de ausência de gravidade (1, 2 e 5 dias) utilizando o modelo Morey-Holton ($n = 36$). No primeiro grupo de controlo, os ratos ficaram livres na gaiola durante 2 dias, enquanto no segundo grupo de controlo, os ratos ficaram com a cauda presa durante 2 dias, mas com todas as patas no chão, com o objetivo de avaliar qualquer “efeito de stress” causado pelo sistema de suspensão. Os três grupos com suspensão pela cauda tiveram a duração de 1, 2 e 5 dias com as patas dianteiras a tocar no chão e nestes grupos o paracetamol foi administrado oralmente numa dose única de 100 mg/kg, tendo sido feitas colheitas de sangue até às 12h. A constante de eliminação (K_{el}) aumentou significativamente após 1 dia (150%), 2 dias (1119%) e 5 dias (286%). O K_a aumentou significativamente (125%) e o volume de distribuição corrigido pela biodisponibilidade (V_d/F) diminuiu significativamente (83%) após 2 dias de suspensão, indicando uma modificação das fases de absorção e de distribuição aparente, respetivamente. Este aumento de K_a pode dever-se a uma aceleração do esvaziamento gástrico e/ou a um aumento da resistência periférica total. A diminuição do V_d/F pode sugerir uma modificação significativa da fase de distribuição aparente, provavelmente devido a uma diminuição do V_d .

Tabela 2 - Resultados de vários estudos farmacocinéticos realizados com o modelo de ratos com cauda suspensa.

Fármaco	Via de administração	Dose	N.º	Grupos em estudo e duração	Resultados	Referências	
Paracetamol	Oral	100 mg/kg	180	2 Controlos e CS (1, 2 e 5 dias)	K_a (↑) – 125,0% V_d/F (↓) – após 2 dias (83,0%) K_{el} (↑) – após 1 dia (150,0%), 2 dias (1119,0%) e 5 dias (286,0%)	37	
Antipirina	Oral / IV	20 mg/kg	33	Controlo e CS (1, 3 e 7 dias)	IV: AUC (↓) – 15,1%*, 15,2%* nos dias 3 e 7 CL (↑) – 21,0%*, 17,8%* nos dias 3 e 7 $C_{máx}$ (↑) – 81,1%* no dia 1 MRT (↓) V_{ss} sem diferenças significativas	Oral: AUC (↓) – 12,0%*, 14,7%* e 20,9% nos dias 1, 3 e 7 CL (↑) – 15,3%, 16,0% e 23,7% nos dias 1, 3 e 7 MRT (↓) – 23,6%* e 37,4% nos dias 3 e 7 V_{ss} , $C_{máx}$, $T_{máx}$ e K_a sem diferenças significativas	40
Antipirina	IV	20 mg/kg	11	Controlo e CS (3 dias)	Ratos machos controlo vs Ratos machos CS AUC (↑) – 80,9%* $T_{1/2}$ (↑) – 74,2%* CL (↓) – 44,7%* MRT (↑) – 58,3%* V_d sem diferenças significativas	Ratos fêmeas controlo vs Ratos fêmeas CS AUC, $T_{1/2}$, CL e V_d sem diferenças significativas	41
					Ratos fêmeas controlo vs Ratos machos controlo AUC (↑) – 129,5%* $T_{1/2}$ (↑) – 122,5%* CL (↓) – 53,5%* V_d sem diferenças significativas	Ratos fêmeas CS vs Ratos machos CS AUC (↑) – 42,3%* $T_{1/2}$ (↑) – 78,1%* CL (↓) – 28,9%* V_d sem diferenças significativas	
Loureira A, loureira C, 7,4'-dihidroxi-flavo	IV	6 g/kg	64	Controlo e CS (21 dias)	$AUC_{0-\infty}$: Loureira A (↓) – 39,0%* Loureira C (↓) – 43,7%* 7,4'-dihidroxi-flavona (↓) – 20%	CL: Loureira A (↑) – 63,8%* Loureira C (↑) – 77,3%* 7,4'-dihidroxi-flavona (↑)	48

na, pterostilbeno					<p>Pterostilbeno (↑) – 24,7%*</p> <p>C_{máx}:</p> <p>Loureirina A (↓) – 64,2%*</p> <p>Loureirina C (↓) – 59,8%*</p> <p>7,4'-dihidroxi-flavona (↓) – 32,1%*</p> <p>Pterostilbeno (↑) – 26,9%*</p> <p>T_{máx}:</p> <p>Loureirina A (↑)</p> <p>Loureirina C (↑)</p> <p>7,4'-dihidroxi-flavona (↑)</p> <p>Pterostilbeno (↑)</p>	<p>Pterostilbeno (↓)</p> <p>V_d:</p> <p>Loureirina A (↑) – 77,7%*</p> <p>Loureirina C (↑) – 458,4%*</p> <p>K_{el}:</p> <p>Loureirina A (↓)</p> <p>Loureirina C (↓)</p> <p>Pterostilbeno (↓)</p> <p>T_{1/2}</p> <p>Loureirina A (↑)</p> <p>Loureirina C (↑)</p> <p>Pterostilbeno (↑)</p> <p>7,4'-dihidroxi-flavona (↓)</p>	
Moxifloxacina	Oral/IV	10 mg/kg 5 mg/kg	32	Controlo e CS (3 dias)	<p>Administração IV</p> <p>MRT (↓) – 24,9%*</p> <p>AUC, T_{1/2}, V_{ss} e CL sem diferenças significativas</p>		49
					<p>Administração oral</p> <p>AUC (↓) – 46,7%*</p> <p>T_{1/2} (↓) – 28,6%*</p> <p>CL/F (↑) – 85,4%*</p> <p>MRT (↓) – 30,7%*</p> <p>C_{máx} e T_{máx} sem diferenças significativas</p>		
					Administração oral subsalicilato de bismuto + moxifloxacina [#]		
					<p>Administração desfasada 5 min:</p> <p>MRT (↑) – 22,4%*</p> <p>C_{máx}, T_{máx}, AUC, CL/F e T_{1/2} sem diferenças significativas</p>	<p>Administração desfasada 60 min:</p> <p>T_{máx} (↓) – 18,7%*</p> <p>T_{1/2} (↑) – 9,6%*</p> <p>C_{máx}, AUC, CL/F e MRT sem diferenças significativas</p>	
					Administração oral hidróxido de alumínio/magnésio + moxifloxacina [#]		

					Administração desfasada 5 min: C _{máx} (↓) – 84,1%* AUC (↓) – 58,9%* CL/F (↑) – 129,0%* MRT (↑) – 37,1%* T _{máx} e T _{1/2} sem diferenças significativas	Administração desfasada 60 min: C _{máx} (↓) – 60,7%* AUC (↓) – 35,0%* T _{1/2} (↑) – 36,0%* MRT (↑) – 54,6%* T _{máx} e CL/F sem diferenças significativas	
Ácido fólico	Oral	0,5208 mg/kg	40	Controlo e CS (7, 14, 21, 28 dias)	C _{máx} (↓) – 17,6%*, 55,1%* e 50,8%* aos 14, 21 e 28 dias T _{máx} (↓) – 51,1%* e 132,6%* aos 14 e 21 dias AUC _{0-t} (↓) – 22,7%* e 20,3%* aos 21 e 28 dias AUC _{0-∞} (↓) – 32,1%*, 20,3%*, 47,6%* e 43,0%* aos 7, 14, 21 e 28 dias V _d /F (↓) – 68,8%*, 75,0%*, 68,8%* e 43,8%* aos 7, 14, 21 e 28 dias T _{1/2} (↑) – 152,7%* aos 28 dias MRT _{0-t} (↓) – 21,0%* aos 7 dias e (↑) – 15,6%* aos 28 dias MRT _{0-∞} (↓) – 77,8%*, 71,8%*, 67,7%* e 49,8%* aos 7, 14, 21 e 28 dias CL/F sem diferenças significativas		50

* Diferenças estatisticamente significativas (p < 0,05); # Comparação entre a administração de subsalicilato de bismuto + moxifloxacina vs. moxifloxacina em CS.

AUC - Área sob a curva da concentração em função do tempo; AUC_{0-∞} - exposição total do fármaco ao longo do tempo; CL - Clearance; ; CL/F - Clearance corrigida pela biodisponibilidade; C_{máx} - Concentração máxima; CS - cauda suspensa; F - Biodisponibilidade oral; IV - Administração intravenosa; K_a - Constante de absorção; K_{el} - Constante de eliminação; MRT - Tempo médio de residência; PK/PD - Farmacocinética e farmacodinâmica; T_{1/2} - Tempo de semivida; T_{máx} - Tempo necessário para atingir a concentração máxima; V_d - Volume de distribuição; V_d/F - Volume de distribuição corrigido pela biodisponibilidade; V_{ss} - Volume de distribuição em estado estacionário

A antipirina é rápida e completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal e tem sido amplamente utilizada como fármaco modelo para avaliar a clearance (CL) hepática (38, 39). A antipirina tem uma razão de extração hepática baixa e a CL corporal total é independente do fluxo sanguíneo hepático. Além disso, a antipirina é quase exclusivamente metabolizada por enzimas microsossomais oxidativas hepáticas e a determinação da depuração da antipirina fornece uma medida da atividade metabolizadora do citocromo P450. Durante um estudo, após ser administrada uma dose única de 20 mg/kg por IV ou oral, foram avaliados os parâmetros farmacocinéticos nos dias 1, 3 e 7 após o início da suspensão por cauda. Estes parâmetros foram analisados através de colheitas de sangue. A AUC da antipirina no grupo IV foi reduzida em 15,1% ($P < 0,05$) e 15,2% ($P < 0,05$) nos dias 3 e 7, respetivamente, em comparação com os controlos correspondentes. A CL da antipirina foi maior nos ratos em microgravidade simulada em 21,0% ($P < 0,05$) e 17,8% ($P < 0,05$) nos dias 3 e 7, respetivamente. Além disso, a CL também foi 9,4% maior no dia 1 nos ratos suspensos, mas a diferença não foi significativa. O volume de distribuição em estado estacionário (V_{ss}) não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de ratos durante todo o estudo. A $C_{máx}$ estimada foi significativamente maior em 81,1% ($P < 0,05$) no dia 1 nos ratos IV em comparação com o grupo de controlo. Embora o tempo médio de residência (MRT) tenha sido reduzida em 7,1 a 17,5% nos dias 1, 3 e 7 nos ratos suspensos, a diferença não atingiu significância estatística. Quando o fármaco foi administrado por via oral, a AUC da antipirina foi reduzida em 12,0% ($P < 0,05$), 14,7% ($P < 0,05$) e 20,9% ($P < 0,05$) nos dias 1, 3 e 7, respetivamente em comparação ao controlo. A CL oral aumentou nos ratos suspensos pela cauda em 15,3% ($P < 0,05$), 16,0% ($P < 0,05$) e 23,7% ($P < 0,05$) nos dias 1, 3 e 7, respetivamente. O V_{ss} não foi significativamente diferente entre os dois grupos durante o período de estudo. O MRT de antipirina foi reduzido em 23,6% ($P < 0,05$) e 37,4% ($P < 0,05$) nos dias 3 e 7, respetivamente, em comparação com o grupo de controlo. As estimativas de $C_{máx}$, $T_{máx}$ e K_a não apresentaram diferenças com significado estatístico entre os dois grupos durante a duração do estudo. O aumento da CL em ambos os grupos com os ratos suspensos em relação ao controlo sugerem que houve um aumento da atividade metabólica intrínseca do fígado mais especificamente na função hepática oxidativa. Uma vez que foram encontrados resultados semelhantes na AUC, CL e V_{ss} tanto por via IV e oral, em comparação com os controlos, não parece existir uma diferença significativa na biodisponibilidade entre os dois grupos aos quais foi administrado o medicamento por via oral (40).

Noutro estudo realizado com a antipirina, os ratos foram suspensos num ângulo de 45° relativamente ao chão durante 3 dias antes e durante 8 horas após a administração de uma dose IV de 20 mg/kg de antipirina. De seguida, foram recolhidas amostras de

sangue dos ratos. Nos ratos machos, a simulação de ausência de gravidade teve efeitos estatisticamente significativos e marcantes na farmacocinética da antipirina, em comparação com o grupo de controlo, em particular, a AUC foi aumentada em 80,9% ($P < 0,05$); o $T_{1/2}$ foi prolongado em 74,2% ($P < 0,05$); o CL total médio foi diminuído em 44,7% ($P < 0,05$); o MRT foi aumentado em 58,3% ($P < 0,05$), apenas não houve diferenças com significado estatístico no parâmetro (V_d). Nos ratos fêmeas, a comparação entre os grupos controlo e com a cauda suspensa não revelou diferenças estatisticamente significativas em todos os parâmetros farmacocinéticos. Ainda assim, existem diferenças significativas quando se compara os dados dos parâmetros farmacocinéticos da antipirina entre géneros (ratos machos vs ratos fêmeas) nos grupos de controlo. A AUC média e o $T_{1/2}$ foram significativamente mais elevados nos ratos fêmeas do que nos ratos machos em 129,5% ($P < 0,05$) e 122,5% ($P < 0,05$), respetivamente. A CL foi significativamente mais baixa nos ratos fêmeas em 53,5% ($P < 0,05$). Não foi observada qualquer diferença considerável no V_d entre os grupos de ratos machos e ratos fêmeas. Além disso, existem diferenças significativas entre os grupos com os ratos em cauda suspensas entre géneros. A AUC e o $T_{1/e2}$ foram significativamente mais elevados nos ratos fêmeas do que nos ratos machos em 42,3% ($P < 0,05$) e 78,1% ($P < 0,05$), respetivamente. A CL foi significativamente menor nos ratos fêmeas em 28,9% ($P < 0,05$). Não foi observada diferença significativa para V_d entre os ratos machos e fêmeas (41).

Os medicamentos tradicionais chineses demonstraram ser potencialmente benéficos na prevenção de doenças induzidas pela microgravidade ou pela radiação em voos espaciais tripulados, como a osteoporose, o enjoo espacial e lesões nos sistemas nervoso central e cardiovascular (42, 43). O sangue de dragão, uma resina vermelha extraída da *Dracaena cochinchinensis* (Lour.) S. C. Chen (família *Asparagaceae*), é um medicamento da medicina tradicional chinesa à base de plantas normalmente utilizado para eliminar a estagnação do sangue, promover a circulação sanguínea e aliviar a dor (44 - 47). Os ratos foram divididos aleatoriamente em oito grupos ($n = 8$), sendo que metade dos grupos foi exposta a simulação de microgravidade de acordo com o modelo de Morey-Holton com um ângulo de inclinação entre 30° a 35° em relação à horizontal. Todos os ratos foram submetidos a uma administração oral de 6 g/kg de sangue de dragão e foram recolhidas amostras de sangue até às 24 h. Além das amostras de sangue foram também recolhidas amostras de fezes, urina e bÍlis com o objetivo de avaliar a excreção. Os principais componentes responsáveis pelas atividades farmacológicas do sangue de dragão são as dihidrochalconas, como a loureirina A, a loureirina B e a loureirina C, o flavonoide 7,4'-dihidroxi-flavona e os estilbenos, como o pterostilbeno. Relativamente a estes compostos fenólicos do sangue de dragão observou-se que a $AUC_{0-\infty}$ da loureirina A (39%; $P < 0,05$),

loureirina C (43,7%); $P < 0,05$, e 7,4'-dihidroxi-flavona (20%) diminuíram, mas estes parâmetros aumentaram quando o pterostilbeno (24,7%; $P < 0,05$) foi analisado. A $C_{máx}$ da loureirina A, da loureirina C e da 7,4'-di-hidroxi-flavona diminuiu com diferenças estatisticamente significativas nos ratos em microgravidade simulada, mas aumentou de forma estatisticamente significativa no caso do pterostilbeno. O $T_{máx}$ dos compostos foi ligeiramente atrasado nos grupos de microgravidade simulada. Quanto ao valor de CL de loureirina A (63,8%; $P < 0,05$), loureirina C (458,4%; $P < 0,05$) e 7,4'-dihidroxi-flavona estes aumentaram enquanto no pterostilbeno baixou. Em comparação com os ratos de controlo, os ratos suspensos pela cauda durante 21 dias apresentaram um aumento notável do volume V_d da loureirina A (77,7%; $P < 0,05$) e da loureirina C (458,4%; $P < 0,05$). Os valores de K_{el} da loureirina A, loureirina C, e pterostilbeno diminuíram ligeiramente enquanto que os valores de $T_{1/2}$ destes compostos aumentaram ligeiramente nos grupos de microgravidade simulada. Relativamente ao estudo de excreção verificou-se que nas condições de gravidade simulada houve um aumento na excreção dos 4 compostos (loureirina A, loureirina C, 7,4'-di-hidroxi-flavona e pterostilbeno) na urina e biliar enquanto que nas fezes se verificou um aumento da excreção da loureirina A e pterostilbeno e diminuição da loureirina C, 7,4'-di-hidroxi-flavona (48).

Os antibióticos de largo espectro, como as fluoroquinolonas, têm uma excelente atividade contra os agentes patogénicos mais prováveis de serem encontrados durante as missões espaciais e por esse motivo a NASA atribuiu uma elevada prioridade à necessidade de avaliar a farmacocinética dos antibióticos em contexto das missões espaciais. No caso da moxifloxacina, foi administrada, a ratos divididos por vários grupos, uma dose única IV de 5 mg/kg ou uma dose única oral de 10 mg/kg de moxifloxacina, isoladamente ou com uma dose oral de 0,625 ml/kg de hidróxido de alumínio/magnésio ou uma dose oral de 1,43 ml/kg de subsalicilato de bismuto. Após administração foram colhidas amostras sanguíneas. Na administração por IV, não houve quaisquer diferenças significativas nos valores farmacocinéticos comparando com o grupo de controlo, exceto no MRT. Contudo o tratamento antibiótico com fluoroquinolonas para as infeções respiratórias é muitas vezes acompanhado pela utilização de medicamentos para as perturbações gastrointestinais concomitantes. Nesse sentido, o estudo foi realizado considerando cinco grupos em que foi usada a via oral: administração moxifloxacina; administração subsalicilato de bismuto + moxifloxacina defasada (5 min e 60 min); administração com hidróxido de alumínio/magnésio + moxifloxacina defasada (5 min e 60 min). A comparação entre o grupo controlo a toma de moxifloxacina em condições simuladas de microgravidade a AUC, $T_{1/2}$ e MRT mostraram diminuições com significado estatístico ($P < 0,05$) de respetivamente, 46,7%, 28,6% e 30,7% e pelo contrário a clearance

corrigida pela biodisponibilidade (CL/F) teve um aumento de 85,4% com significado estatístico ($P < 0,05$).

De seguida, foram realizados estudos de envolvendo a administração de moxifloxacina 5 min após a administração de subsalicilato de bismuto em que comparando as condições simuladas de microgravidade em que apenas se verificaram diferenças com significado estatístico ($P < 0,05$) no MRT com um aumento de 22,4%. Quando é considerada um desfasamento de 60 minutos entre as tomas verifica-se que o $T_{m\acute{a}x}$ é atingido mais rapidamente e o $T_{1/2}$ é atingido mais tarde verificando-se diferenças com significado estatístico ($P < 0,05$).

Por outro lado, no estudo envolvendo a administração de moxifloxacina 5 min após a administração hidróxido de alumínio/magnésio verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa na $C_{m\acute{a}x}$ (84,1%), AUC (58,9%) enquanto que no caso da CL/F (129%) e MRT (37,1%) houve um aumento estatisticamente significativo ($P < 0,05$). Quando é considerada um desfasamento de 60 minutos entre as tomas verifica-se também uma diminuição estatisticamente significativa na $C_{m\acute{a}x}$ (60,7%), AUC (35,0%) enquanto que no caso do $T_{1/2}$ (36,0%) e MRT (54,6%) houve um aumento estatisticamente significativo ($P < 0,05$).

Contrariamente ao que ocorre em condições de gravidade normal causa interação farmacocinética ao nível da absorção devido à formação de um quelato não absorvível entre os iões Bi^{3+} no nas moléculas de subsalicilato de bismuto e moxifloxacina, não se verificou qualquer efeito significativo na taxa ou na extensão da absorção de moxifloxacina quando administrada por via oral, quer 5 ou 60 minutos, após a administração de subsalicilato de bismuto a ratos com a cauda suspensa. O que pode sugerir que a microgravidade simulada pode afetar o equilíbrio entre a moxifloxacina livre e o quelato. A alteração induzida pela microgravidade no tempo de trânsito gastrointestinal também pode ter diminuído a proximidade das duas substâncias. A taxa e a extensão da absorção oral da moxifloxacina foram marcadamente prejudicadas quando o antibiótico foi administrado concomitantemente com hidróxido de alumínio/magnésio aos ratos nas duas condições. Nos ratos de controlo, mesmo quando as doses foram separadas por 60 min, ainda ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa da absorção. No entanto, o efeito na absorção foi claramente diminuído quando hidróxido de alumínio/magnésio foi administrado 60 minutos antes da moxifloxacina oral em ratos com cauda suspensa. Os resultados sugerem que um aumento adicional do intervalo de tempo entre as doses orais de hidróxido de alumínio/magnésio e moxifloxacina pode possivelmente evitar esta interação e formação

de complexos entre os íons Al^{3+} e os antibióticos de fluoroquinolona como a moxifloxacina (49).

Está provado que o ácido fólico é uma vitamina muito importante durante os voos espaciais. Aproximadamente 20% dos astronautas em missões da ISS desenvolveram alterações oftálmicas mensuráveis após o voo. As concentrações médias séricas de folato estão correlacionadas com as mudanças sofridas. As diferenças bioquímicas observadas nos tripulantes com problemas de visão sugerem que estão fortemente ligadas ao metabolismo um carbono dependente de folato e vitamina B_{12} que é significativamente afetado pela ausência de gravidade. Num estudo farmacocinético ao ácido fólico, quarenta ratos foram divididos aleatoriamente num grupo de controlo e quatro grupos com diferentes durações (7, 14, 21, 28 dias) em que é usado a suspensão pela cauda para simular a microgravidade de acordo com o modelo de Morey-Holton. Em cada rato administrou-se oralmente 0,5208 mg/kg de ácido fólico e foram recolhidas amostras de sangue. Com o passar do tempo de suspensão, a $C_{máx}$ foi diminuindo gradualmente. A $C_{máx}$ do grupo com duração de 21 dias foi onde mais se reduziu em 55,1% ($P < 0,05$). O $T_{máx}$ foi atrasado à medida que o tempo de suspensão aumentou, tendo sido encontradas diferenças estatisticamente significativas ($P < 0,05$) entre o grupo 14 dias (51,1%) e o grupo 21 dias (132,6%). O $T_{máx}$ voltou ao normal após 28 dias de suspensão da cauda. Em comparação com os grupos de controlo, a área sob a curva $AUC_{0-\infty}$ e V_d de todos os grupos de suspensão da cauda diminuíram com significado estatístico ($P < 0,05$). No caso da AUC_{0-t} verificou-se diminuição com significado estatístico ($P < 0,05$) mas menos expressiva só aos 21 e 28 dias. De 7 a 21 dias, não foram observadas alterações evidentes no $T_{1/2}$, mas o $T_{1/2}$ do grupo de 28 dias aumentou significativamente (152,7%). Após a primeira semana de suspensão da cauda, o $MRT_{0-\infty}$ desceu acentuadamente (77,8%) ao fim de 7 dias, mas depois até aos 28 dias descendo em menor extensão, o que se deveu a uma resposta ao stress. No caso do MRT_{0-t} verificou-se diminuição com significado estatístico ($P < 0,05$) aos 7 dias, mas ao fim dos 28 dias até houve um aumento significado estatístico ($P < 0,05$). Estas alterações em particular na AUC_{0-t} e na $AUC_{0-\infty}$ mostram uma diminuição da biodisponibilidade de ácido fólico (50).

Na tabela 3 estão resumidos vários estudos que usaram modelos análogos humanos para simular a microgravidade. Tal como foi usado para avaliar o esvaziamento gástrico através dos parâmetros farmacocinéticos após 18 indivíduos receberem 1g de paracetamol oralmente. Primeiramente os voluntários permaneceram numa posição sentada durante as 6 primeiras horas (controlo) e depois em posição de ANOH a -6° , durante as 6 primeiras horas após a administração do fármaco. As alterações foram estudadas no dia 1, após 18 dias e após 80 dias através de amostras de sangue e de saliva.

Considerando as concentrações plasmáticas houve um aumento estatisticamente significativo na $C_{\text{máx}}$ (30%, 48%, 83%; $P < 0,05$) nos três períodos de duração do estudo em comparação com o grupo de controlo. O $T_{\text{máx}}$ foi atingido mais rapidamente (44%, 58%, 64%; $P < 0,05$) nos três grupos em ANOH. Não foi observada qualquer diferença estatística para a AUC_{0-t} e o $T_{1/2}$, mas houve uma tendência decrescente do $T_{1/2}$ (9%, 18%, 31%). No caso da análise considerando as concentrações salivares, a $C_{\text{máx}}$ mostrou uma propensão de aumento após 1 dia (34%) e após 18 dias (37%) e um aumento significativo após 80 dias (118%) em comparação com o controlo à semelhança do que aconteceu com o plasma. Verificou-se um aumento estatisticamente significativo na AUC_{0-t} (26%; $P < 0,05$) e $AUC_{0-\infty}$ (22%; $P < 0,05$) após 80 dias em comparação com o controlo, enquanto o $T_{\text{máx}}$ foi atingido mais rapidamente (47%, 51%, 70%; $P < 0,05$). Não foi observada qualquer diferença estatística para o $T_{1/2}$ (51).

Para avaliar e comparar a farmacocinética e a penetração tecidual da ciprofloxacina, seis voluntários saudáveis participaram num estudo clínico. A microgravidade foi simulada pelo ANOH com um ângulo de -6° a -12° durante 3 dias. Os indivíduos selecionados receberam uma dose oral única de 250 mg de ciprofloxacina, após um jejum durante a noite de 8 a 10 horas, em duas fases diferentes numa fase considerando a gravidade terrestre (1G) e noutra fase a microgravidade simulada (μG). Cada fase foi separada por um período de washout de 15 dias e foram recolhidas amostras de sangue e urina e no músculo da coxa. Foram consideradas a análise das amostras de plasma para obtenção da concentração total e por ultrafiltração determinaram também as concentrações livres. Além disso, foram também consideradas amostras por microdiálise no músculo da coxa para obtenção das concentrações livres (fração não ligada) de ciprofloxacina nos músculos. As concentrações totais da ciprofloxacina obtidas a partir do plasma não foram afetadas pela microgravidade simulada dado que os valores de AUC foram muito idênticos. As concentrações livres de ciprofloxacina no plasma foram também muito semelhantes, correspondendo em média a $85\% \pm 13\%$ e $82\% \pm 11\%$ das concentrações plasmáticas totais em μG e 1G, respetivamente. De resto, não foram observadas diferenças entre os parâmetros de PK no plasma. Através das concentrações livres de ciprofloxacina nos músculos foi possível determinar que os valores de AUC foram ligeiramente inferiores durante microgravidade do que durante 1G, sugerindo que a penetração nos tecidos pode estar alterada em microgravidade. No entanto, as diferenças não foram estatisticamente significativas, provavelmente devido ao número reduzido de participantes. No que diz respeito à urina também não houve diferenças com significado estatístico para os parâmetros K_{el} e CL da ciprofloxacina em μG e 1G (52).

Tabela 3 - Resultados de vários estudos farmacocinéticos realizados com o modelo de humanos em posição hipocinesia anti-ortostática (ANOH).

Fármaco	Via de administração	Dose	N.º	Grupos em estudo e duração	Resultados		Referências
Paracetamol	Oral	1 g	18	Gravidade normal (1 dia) e microgravidade - ANOH -6º (1, 18 e 80 dias)	Amostra plasma: C _{máx} (↑) - 30%*, 48%*, 83%* T _{máx} (↓) - 44%*, 58%*, 64%* T _{1/2} (↓) - 9%, 18%, 31%	Amostra saliva: C _{máx} (↑) - 34%, 37%, 118%* AUC _{0-t} (↑) - 26%* (após 80 dias) AUC _{0-∞} (↑) - 22%* (após 80 dias) T _{máx} (↓) - 47%*, 51%*, 70%*	51
Ciprofloxacina	Oral	250 mg	6	Gravidade normal e microgravidade - ANOH -6 a -12º (2 dias); período de washout de 15 dias	C _{máx} , T _{máx} , K _{el} , T _{1/2} , MRT, CL/F, V _d /F, V _{ss} /F sem diferenças significativas no plasma AUC no plasma (total e livre) e músculo sem diferenças significativas K _{el} e CL na urina sem diferenças significativas		52
Prometazina	Oral/ IM	50 mg	12	Gravidade normal (1 dia) e microgravidade - ANOH -6º (2 dias) período de washout de 1 mês	Oral: AUC _{0-∞} (↑) - 26%* C _{máx} , T _{máx} , CL/F, V _d /F, T _{1/2} e K _{el} sem diferenças significativas	IM: AUC _{0-∞} , C _{máx} , T _{máx} , CL/F, V _d /F, T _{1/2} e K _{el} sem diferenças significativas	53
Ibuprofeno	Oral	600 mg	6	Gravidade normal e microgravidade - ANOH (1 dia); período de washout de 7 dias	K _a (↑) -183,5%* T _{máx} (↓) - 16,8%* AUC _{0-t} , AUC _{0-∞} , C _{máx} , T _{1/2} e K _{el} sem diferenças significativas		54
Verapamilo	Oral	80 mg	8	Gravidade normal e microgravidade - ANOH -8º (2 dias); período de washout de 7 dias	Biodisponibilidade (↑) 122,9% Taxa de absorção (C _{máx} /AUC _{0-∞}) (↑) -27,1% Taxa de absorção relativa (↑) - 141,55% Razão das C _{máx} 's (↑) -170,2%	T _{1/2} (↓) -18,5% V _d (↓) - 53,3% MRT (↓) -4,8%	58

Propranolol	Oral	80 mg	8		Taxa de absorção ($C_{m\acute{a}x}/AUC_{0-\infty}$) (\uparrow) -26,5% Razão das $C_{m\acute{a}x}$'s (\uparrow) Taxa de absorção relativa (\uparrow) $C_{m\acute{a}x}$ (\downarrow) - 5,5%	V_d (\downarrow) -8,1% $T_{1/2}$ (\downarrow) -15,3% MRT (\downarrow) -16,3%	
Etacizina	Oral	100 mg	9		Taxa de absorção ($C_{m\acute{a}x}/AUC_{0-\infty}$) (\downarrow) - 37,4%* Biodisponibilidade relativa (\uparrow) Taxa de absorção relativa (\downarrow) Razão das $C_{m\acute{a}x}$'s (\downarrow)	AUC_{0-t} (\downarrow) - 19,2%* $C_{m\acute{a}x}$ (\downarrow) - 21,7%* $T_{m\acute{a}x}$ (\uparrow) - 21,2%* V_d (\uparrow) - 39,0%*	
Furosemida	Oral	40 mg	6	Gravidade normal e microgravidade - ANOH -8° (2 dias); período de washout de 4 dias	Biodisponibilidade relativa (\uparrow) Razão das $C_{m\acute{a}x}$'s (\downarrow) Taxa de absorção relativa (\downarrow)	$C_{m\acute{a}x}$ (\downarrow) $T_{m\acute{a}x}$ (\downarrow) $AUC_{0-\infty}$ (\uparrow) V_d (\downarrow) $T_{1/2}$ (\downarrow) MRT (\downarrow) CL (\downarrow)	59
Escopolamina	Intranasal	0,2 e 0,4 mg	12	Gravidade normal e microgravidade - ANOH	Dose de 0,2 mg: sem diferenças significativas Dose de 0,4 mg: $C_{m\acute{a}x}$ (\uparrow), CL (\downarrow) e $AUC_{0-\infty}$ (\uparrow) - 20,7%* Não bioequivalência entre as duas condições		62

* Diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

ANOAH, hipocinesia anti-ortostática; AUC, Área sob a curva da concentração em função do tempo; $AUC_{0-\infty}$, exposição total do fármaco ao longo do tempo; CL, Clearance; CL/F, Clearance corrigida pela biodisponibilidade $C_{m\acute{a}x}$, Concentração máxima; F, Biodisponibilidade oral; IV, Administração intravenosa; K_a , Constante de absorção; K_{el} , Constante de eliminação; MRT, Tempo médio de residência; PK/PD, Farmacocinética e farmacodinâmica; $T_{1/2}$, Tempo de semivida; $T_{m\acute{a}x}$, Tempo necessário para atingir a concentração máxima; V_d , Volume de distribuição; V_d/F , Volume de distribuição corrigida pela biodisponibilidade; V_{ss} , Volume de distribuição em estado estacionário; V_{ss}/F , Volume de distribuição em estado estacionário corrigido pela biodisponibilidade.

Em 2006 foi administrada uma dose de 50 mg de prometazina por via oral (dois comprimidos de prometazina de 25 mg) e por via intramuscular (no músculo deltoide). Metade dos sujeitos recebeu o fármaco através intramuscular, enquanto o outro grupo recebeu a dose por via oral. Após um período de washout de 1 mês, procedeu-se à administração pela outra via. Em cada grupo, a administração foi efetuada no dia 1 numa posição sentada. Após a administração e até ao dia 3, os voluntários podiam levantar-se e andar (grupo controlo ambulatório). Em seguida, no dia 4, os indivíduos foram submetidos a um repouso com um ângulo de inclinação de -6° durante 48 horas, e a dose foi administrada. Foram colhidas amostras de sangue até às 48 horas tendo em conta o $T_{1/2}$ plasmático da prometazina (10-12 horas) e o $T_{máx}$ após administrações orais (1-3 horas) e intramusculares (50 minutos - 4 horas). Os resultados mostraram que a ausência de gravidade simulada não influenciou a absorção da prometazina após injeção intramuscular no músculo deltoide. A $AUC_{0-\infty}$ foi significativamente maior (26%; $P < 0,05$) durante a simulação de microgravidade do que durante o controlo. Observou-se que a simulação de microgravidade induziu um aumento significativo da biodisponibilidade oral da prometazina, provavelmente relacionado com um maior tempo de contacto entre o fármaco e a parede intestinal devido a um trânsito intestinal mais lento em posição ANOH. Quando a injeção intramuscular foi comparada com a via oral, a $AUC_{0-\infty}$ foi cerca de 3 vezes superior, e estes resultados são sobreponíveis para as situações de repouso e de controlo, esta situação deve-se ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem. A biodisponibilidade mais elevada quando a prometazina é administrada por via intramuscular, poderá exigir uma diminuição da dose pois esta via apresenta uma série de vantagens, nomeadamente no caso dos astronautas que sofrem de vômitos (53).

Um estudo conduzido por Idkaidek et al., (54) comparou o ibuprofeno nas diferentes condições de gravidade. Foi administrada uma dose oral de 600 mg de ibuprofeno, em comprimidos, a seis voluntários humanos saudáveis durante 1 dia de simulação no modelo de ANOH e através de amostras de plasma foi comparada com a farmacocinética em gravidade normal num desenho sequencial com um período de washout de 7 dias. Este ensaio demonstrou que este fármaco teve uma dissolução e absorção mais rápida nos indivíduos no modelo simulador de microgravidade e por isso com a K_a mais elevadas com significado estatístico e dissolução também mais elevada e um início de ação ($T_{máx}$) mais rápido do ibuprofeno. Os valores de $T_{máx}$ diminuíram tendo se verificado diferença com significado estatístico e os parâmetros relativos a eliminação (K_{el} e $T_{1/2}$) e a biodisponibilidade (AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$) e $C_{máx}$ mantiveram se sem diferenças o que propõe que não há necessidade de um ajuste da dose. O deslocamento dos fluidos para a parte

superior do corpo e também o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal mais lentos, podem originar a dissolução e absorção mais rápidas do ibuprofeno. O aumento do tempo de permanência no intestino sob microgravidade simulada oferece tempo adequado para a dissolução do fármaco. Isto levou aos valores maiores de K_a e valores menores de $T_{máx}$ e por isso, um início de ação mais rápido do ibuprofeno em condições de microgravidade. Este facto está de acordo que o ibuprofeno tem baixa solubilidade em água e a sua absorção é controlada pela dissolução in vivo (55, 56). Além disso, o ibuprofeno tem alta permeabilidade intestinal e é considerado um fármaco de classe II de acordo com o novo sistema de classificação biofarmacêutica (57). Por conseguinte, a o valor de K_a foi considerada aparente, uma vez que reflete um processo de dissolução e não um processo de absorção. Os valores otimizados da permeabilidade intestinal foram 4,41 e 4,83 para condições normais de gravidade e microgravidade, respetivamente. Isto levou a frações segmentares semelhantes de dose absorvida, com o duodeno e o jejuno a serem as frações mais elevadas (54).

Num estudo publicado por Polyakov et al., (58), os voluntários foram submetidos ao modelo ANOH com um ângulo de inclinação de -8° em que foram incluídos vinte e cinco voluntários saudáveis divididos em três grupos que receberam 80 mg de verapamilo ($n = 8$), 80 mg de propranolol ($n = 8$) e 100 mg de etacizina ($n = 9$), respetivamente e foram recolhidas amostras de sangue.

Em relação a este estudo destaca-se que a biodisponibilidade relativa do verapamilo (122,9%) e da etacizina (139,9%) foi significativamente maior nas condições ANOH do que em condições normais, enquanto a do propranolol praticamente não se alterou durante o estudo (95,2%). O valor da razão das concentrações máximas do verapamilo (170,2%) e do propranolol (124,9%) durante a ANOH ultrapassou significativamente os valores observados em condições normais, enquanto para a etacizina foi observada uma propensão para a diminuição deste parâmetro (83,3%). A taxa de absorção relativa do verapamilo e do propranolol durante a ANOH aumentou significativamente em comparação com o normal (141,6% e 157,9%, respetivamente), enquanto a taxa de absorção relativa da etacizina diminuiu (80,7%). Em relação à etacizina as concentrações plasmáticas foram significativamente menores do que em condições normais no intervalo de tempo de 2-4 h. Em condições normais, os níveis máximos individuais de etacizina (39-110 ng/ml) foram alcançados em 1-2 h após administração; durante a ANOH, os níveis máximos individuais (34-74 ng/ml) foram alcançados em 1-3 h. Além disto a administração da etacizina em microgravidade simulada provocou um decréscimo com significado estatístico ($P < 0,05$) nos valores de $C_{máx}$ (21,7%), AUC_{0-t} (19,2%), $C_{máx}/AUC_{0-\infty}$ (37,4%) (taxa de absorção) enquanto que o V_d teve um aumento de

39,0% com significado estatístico ($P < 0,05$) em comparação com as condições normais. Já o $T_{\text{máx}}$ teve um aumento estatisticamente significativo de 21,2% ($P < 0,05$), ou seja, ocorreu 0,3 h mais tarde que em condições normais (58).

Fazendo uma análise integrada aos valores V_d , $T_{1/2}$, MRT e verificou-se uma tendência para uma diminuição no caso do verapamilo e propranolol e o oposto no caso da etacizina em que esses valores aumentaram no grupo de ANOH. No caso do parâmetro taxa de absorção ($C_{\text{máx}}/AUC_{0-\infty}$) verificou-se exatamente o oposto, ou seja, os valores no caso do verapamilo e propranolol tendencialmente aumentaram, mas no caso da etacizina diminuíram (58).

Globalmente, estes resultados sugerem que a farmacocinética e a biodisponibilidade do verapamilo e do propranolol não se alteram significativamente pois não houve diferenças com significado estatístico em condições de microgravidade, o que nos permite recomendá-los para a farmacoterapia racional das doenças cardiovasculares em voos espaciais tripulados. No caso da etacizina, apesar de algumas alterações nos parâmetros farmacocinéticos e na biodisponibilidade da etacizina em condições de ANOH, estas não excluem a possibilidade da sua utilização em condições de voo espacial, mas as características identificadas deste medicamento devem ser tidas em conta (58).

Em 2022, Polyakov et al., (59), conduziram outro estudo, mas desta vez para avaliar a farmacocinética e a farmacodinâmica da furosemida, que foram estudadas em seis voluntários saudáveis após ser administrado uma dose oral única de 40 mg na forma de comprimidos, em jejum e juntamente com 100 ml de água. Esta administração foi feita tanto em indivíduos submetidos em condições normais como sob o modelo ANOH. O grupo em ANOH esteve sete dias com um ângulo de inclinação de -8° . Os voluntários tomaram um pequeno-almoço 4 horas após a toma do medicamento e foram colhidas amostras de plasma.

Tanto no grupo ANOH como no grupo controlo, a furosemida foi rapidamente absorvido do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea sistémica: 0,5 h após a ingestão, a furosemida foi registada no plasma dos voluntários (496 ± 135 e 371 ± 162 ng/mL no estudo ANOH e controlo, respetivamente), o pico de concentração plasmática (731 ± 72 e 700 ± 118 ng/mL, respetivamente) foi atingido 1,0-1,5 h após a ingestão. Posteriormente, as concentrações de furosemida diminuíram rapidamente e o fármaco foi detetável no plasma a níveis descuráveis (14 ± 6 e 14 ± 7 ng/mL, respetivamente) 8 horas após a administração.

Sob ANOH, houve uma tendência de diminuição do $C_{m\acute{a}x}$, da razão entre as concentrações máximas e a taxa de absorção relativa, V_d , $T_{1/2}$, CL e MRT, e pelo contrário no caso da $AUC_{0-\infty}$ e da biodisponibilidade relativa verificou-se um ligeiro aumento. Estas alterações podem ser explicadas pelo facto de que em ANOH a absorção gastrointestinal da furosemida aumenta, enquanto a centralização do fluxo sanguíneo leva ao resultado oposto devido ao efeito predominante da filtração glomerular acelerada induzida pela ANOH e subsequente eliminação. Este estudo ainda demonstrou que o teor de furosemida dos comprimidos após 6 meses de armazenamento no controlo e em voo espacial foi, em média, de $39,89 \pm 0,39$ mg e $39,24 \pm 0,72$ mg, respetivamente, encontrando-se dentro dos limites aceitáveis (60, 61). Estes resultados permitem concluir que quando os comprimidos foram armazenados durante 6 meses em condições de voo espacial, não se observou qualquer diminuição da estabilidade da furosemida sob a influência de fatores negativos (sobrecarga, vibração excessiva, microgravidade, radiação, etc.) e que o conjunto de medidas desenvolvido com vista à preservação dos produtos farmacêuticos (reembalagem dos medicamentos em blisters especiais e armazenamento em caixas médicas especialmente concebidas, resistentes às condições) é eficaz (59).

Num estudo realizado por Rajendra P. Singh et al., (62), doze indivíduos receberam uma formulação intranasal em condições de controlo e de ANOH, nas doses de 0,2 e 0,4 mg de escopolamina. Foram colhidas amostras de sangue para efetuar a análise. Após a administração da dose de 0,2 mg nas duas condições, os valores de AUC foram semelhantes. No entanto, os valores da $AUC_{0-\infty}$ aumentaram com significado estatístico após a dose de 0,4 mg no grupo ANOH verificando-se também um ligeiro aumento da $C_{m\acute{a}x}$ e ligeira diminuição da CL. Também foi avaliada a bioequivalência por comparação dos valores de $C_{m\acute{a}x}$ e AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$ em condições de controlo e ANOH. Os resultados desta avaliação mostraram que as duas doses dadas nos diferentes ambientes não são bioequivalentes e estão fora dos limites especificados de 80 e 125%. As diferenças observadas neste estudo, sugerem que a microgravidade simulada pode afetar o metabolismo e/ou a depuração da escopolamina intranasal em doses mais elevadas. Estes resultados também indicam que pode ser necessário um ajuste da dose para o tratamento da SMS com este fármaco por via intranasal no espaço.

Seguidamente apresentam-se os estudos realizados em condições de voo espacial (tabela 4).

Tabela 4 - Resultados de vários estudos farmacocinéticos realizados em condições reais de voo espacial.

Fármaco	Via de administração	Dose	N.º	Duração	Resultados	Referências
Prometazina	Oral/ retal/ IM	25 ou 50 mg	9	30 dias ou mais	C _{máx} (↓) AUC (↓) Biodisponibilidade (↓) T _{máx} (↑) T _{1/2} (↑)	63
Paracetamol	Oral	500 mg	10	---	<p>Comprimidos:</p> <p>C_{máx} (↓) AUC_{0-t}, AUC_{0-∞} (↑) CL (↓) V_d (↓) T_{máx}, T_{1/2} e MRT (↑) Biodisponibilidade relativa (↑) Razão das C_{máx}'s (↑)</p> <p>Cápsulas:</p> <p>T_{máx} (↓) – 33,3%* C_{máx}, AUC_{0-t}, CL (↓) AUC_{0-∞} (↑) T_{1/2} (↑) – 104,4%* MRT (↑) – 83,4%* V_d (↑) – 90,4%* Biodisponibilidade relativa (↑) mas menor que a dos comprimidos</p>	64

* Diferenças estatisticamente significativas (p <0,05).

AUC, Área sob a curva da concentração em função do tempo; AUC_{0-∞}, exposição total do fármaco ao longo do tempo; CL, Clearance; C_{máx}, Concentração máxima; F, Biodisponibilidade oral; MRT, Tempo médio de residência; T_{1/2}, Tempo de semivida; T_{máx}, Tempo necessário para atingir a concentração máxima; V_d, Volume de distribuição;

A prometazina é um dos medicamentos de eleição para tratar a SMS durante o voo. Os efeitos secundários associados prometazina incluem tonturas, sonolência, sedação e diminuição do desempenho psicomotor, que podem afetar o desempenho da tripulação e as operações da missão. Alguns dos primeiros relatórios vindos de membros das tripulações indicam que estes efeitos secundários do sistema nervoso central da prometazina estão ausentes ou muito atenuados em microgravidade, potencialmente devido a alterações na farmacocinética e farmacodinâmica. Num dos estudos encontrados durante a pesquisa bibliográfica, foi administrada prometazina (25 ou 50 mg) a 9 tripulantes no primeiro dia de voo através de três diferentes vias de administração [injeção intramuscular, comprimido (via oral) ou supositório (via retal)] dependendo da preferência de cada pessoa. Foram recolhidas amostras salivares até às 72 horas. Trinta dias após o regresso dos astronautas à Terra, repetiram o protocolo em ambiente terrestre. Após obtenção dos dados, observou-se uma diminuição da $C_{máx}$, da AUC e por sua vez uma redução na biodisponibilidade deste fármaco durante o voo. Houve também um prolongamento no $T_{máx}$ e no $T_{1/2}$. Apesar destes resultados, o número de amostras, o método de amostragem e os tempos de amostragem podem ter afetado significativamente as estimativas dos parâmetros farmacocinéticos (63).

Noutra investigação executada, envolvendo 10 membros da ISS divididos em dois grupos foi administrado paracetamol em comprimidos (primeiro grupo) ou encapsulado (segundo grupo), na dose de 500 mg, com o estômago vazio. Foi permitida a ingestão de alimentos uma hora após a administração, em alturas diferentes da recolha de amostras de saliva. A farmacocinética e a biodisponibilidade foram analisadas utilizando a saliva como amostra. A farmacocinética do paracetamol foi estudada primeiro cerca de dois meses antes do início do voo espacial. Depois de ser dado os comprimidos notou-se que os valores de AUC_{0-t} e $AUC_{0-\infty}$ foram substancialmente maiores e a absorção de paracetamol sofreu um atraso. O $T_{máx}$, $T_{1/2}$ e o MRT prolongaram-se de maneira significativa e a biodisponibilidade do paracetamol em comprimidos encontrou-se mais elevada. Os parâmetros que tiveram uma descida de valores foram a CL e o V_d . As diferenças identificadas podem dever-se supostamente às diferentes durações de voo. No grupo em que foram administradas na forma de cápsulas, alguns dos resultados foram o inverso. O paracetamol na forma de cápsulas durante o voo provocou um encurtamento estatisticamente significativo ($P < 0,05$) nos valores de $T_{máx}$. Os valores $C_{máx}$, AUC_{0-t} e CL foram ligeiramente inferiores e pelo contrário verificou-se ligeiro aumento da $AUC_{0-\infty}$. Relativamente aos valores de $T_{1/2}$, MRT e V_d aumentaram com valor estatístico ($P < 0,05$), respetivamente 104,4%, 83,4% e 90,4% durante a missão espacial. A biodisponibilidade relativa do paracetamol na forma encapsulada em condições de

microgravidade alterou-se, mas não foi estatisticamente significativa em comparação com as condições normais. Deve também notar-se que a dispersão individual dos parâmetros farmacocinéticos da forma encapsulada de paracetamol, tanto em condições de base como durante condições de voo, foi menor (15 - 55%) do que para a forma de comprimido (21 - 82%). Os resultados permitiram concluir que a utilização de cápsulas será a preferida em relação à forma de comprimido durante o voo (64).

5. Discussão

As condições médicas pelas quais os astronautas usam mais medicamentos, por ordem decrescente, são para a manutenção do sono, alívio de dores corporais e dos sintomas de alergias/congestão nasal, tratamento das erupções/problemas de pele, tratamento de SMS e/ou a sua profilaxia e por último para manter o estado de alerta (1). Para os problemas de sono, temos o zolpidem, zaleplon e melatonina. Quanto aos medicamentos usados para o alívio de dores de costas, articulações e de cabeça, os mais utilizados são o paracetamol e anti-inflamatórios não esteroides como, por exemplo, ibuprofeno e aspirina. Para diminuir os sintomas das alergias ou congestão nasal os anti-histamínicos, descongestionantes, bem como anti-histamínicos e estabilizadores dos mastócitos sujeitos a receita médica são os mais utilizados. Os tratamentos para doenças de pele costumam ser preparações tópicas ou orais (corticosteróides, anti-histamínicos e anti-infecciosos). Já os tratamentos para SMS incluem medicamentos antieméticos como, por exemplo, prometazina, escopolamina, anti-histamínicos (meclizina), bem como os fármacos para as dores já referidos acima. Estes ainda podem ser usados como profilaxia para atividade extraveicular principalmente para as dores devido ao fato espacial (1, 11). Tendo em conta todos os tipos de fármacos já usados e que poderão ser usados é muito importante que estes sejam estudados quanto à sua farmacocinética, farmacodinâmica e não menos importante a estabilidade das propriedades químicas e físicas de cada fármaco em condições de microgravidade, bem como, o facto dos astronautas estarem expostos a diversas radiações. Com os vários estudos mencionados anteriormente pode-se sugerir que as alterações farmacocinéticas estão relacionadas com diversos fatores, entre eles a estrutura química do fármaco que é uma das principais causas que determina as alterações farmacocinéticas em microgravidade simulada, ou seja, estruturas semelhantes levam a alterações semelhantes e estruturas diferentes levam a alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas diferentes. Tal como foi observado anteriormente, um grupo metoxi extra na loureirina B levou a uma menor excreção na urina de rato do que a da loureirina A. A loureirina C tem um grupo hidroxilo extra em comparação com

a loureirina A, o que a torna mais hidrofílica. No entanto o pterostilbeno é o mais hidrofóbico dos quatro compostos. E por essa razão a hidrofobicidade pode ter contribuído uma eliminação mais elevada através das fezes e da urina da loureirina C e para eliminação menor do pterostilbeno.

Outro fator que pode afetar os parâmetros farmacocinéticos em microgravidade são alguns transportadores de efluxo, como a P-gp. Foi apurado que a função de efluxo e a expressão da P-gp foram igualmente inibidas significativamente no intestino de rato tratadas com paracetamol em microgravidade simulada, o que implica que a absorção intestinal de fármacos substratos da P-gp pode ser promovida em condições de microgravidade. As diferenças na função de efluxo ou na expressão, ou ambas, da P-gp intestinal podem induzir potencialmente alterações na biodisponibilidade, eficácia e segurança dos fármacos. Quando os fármacos do sistema nervoso central atravessam a BHE, a P-gp é um fator importante que limita o acesso do fármaco ao sistema nervoso central e, conseqüentemente, reduz a eficácia do fármaco. A inibição da função de efluxo da P-gp na BHE pode ser benéfica para que alguns medicamentos para doenças neurológicas exerçam a sua eficácia. Os resultados mostraram que a função de efluxo da P-gp em microgravidade foi inibida de cérebro de rato o que pode facilitar a passagem dos fármacos do sistema nervoso central através da BHE. Por essa razão, as reações adversas possivelmente causadas pela acumulação excessiva de fármacos no cérebro é um fator muito importante a considerar (65).

Em microgravidade, foi possível observar uma redução significativa da atividade de transporte da MRP2, um transportador ABC. A atividade reduzida de certos transportadores ABC tem sido associada a uma série de doenças graves. Por outro lado, uma maior atividade dos transportadores ABC pode diminuir a absorção intestinal dos fármacos, facilitar a sua excreção hepática e renal, alterar a sua distribuição e limitar a sua penetração em determinados tecidos corporais. Sabe-se que estes transportadores são responsáveis por uma percentagem significativa da variabilidade da resposta de inúmeros medicamentos utilizados em emergências e nos cuidados intensivos e que podem causar multirresistências em várias neoplasias sólidas e hematológicas, em que existe uma sobreexpressão de certos transportadores ABC. Esta redução de atividade, afeta a membrana bicamada lipídica das vesículas, acabando por alterar as suas propriedades físico-químicas, limitando os fenômenos de difusão simples e prejudicando a interação transportador-membrana e levar à acumulação de fármacos e a efeitos potencialmente tóxicos durante o voo espacial (66).

Na comparação entre ratos de controlo e em microgravidade simulada, a expressão de CYP1A2, CYP2D1, CYP3A2 e várias enzimas metabolizadoras intestinais, pode-se concluir que a microgravidade simulada afetou drasticamente a expressão e a atividade de algumas enzimas intestinais de metabolização, o que pode alterar a eficácia ou a segurança dos medicamentos que lhes servem de substrato em condições de microgravidade.

Visto que algumas das investigações para além de analisarem as mudanças cinética dos mais variados fármacos, consegue se perceber que algumas delas também tentam trazer novas equações para cima da mesa, como por exemplo, se as diferenças na forma farmacêutica dos fármacos podem fazer a diferença na eficácia e segurança para os tripulantes das missões espaciais. Um exemplo foi a conclusão que a utilização de cápsulas será a mais aceitável do que a forma de comprimido durante o voo, devido a sua menor variação nos valores farmacocinéticos. No seguimento deste tema, a escolha da forma farmacêutica também é fulcral para que haja uma estabilidade e durabilidade semelhante à que existe em condições terrestres. No caso de comprimidos de furosemida que foram armazenados durante meio ano em condições de voo espacial, não se observou qualquer diminuição da estabilidade, confirmando que o conjunto de medidas desenvolvido com vista à preservação dos produtos farmacêuticos perante as condições foi eficaz. Como já é sabido, as formas farmacêuticas líquidas são mais suscetíveis em ambiente terrestre e por esse motivo é muito importante compreender também o que acontece com os fármacos em solução em condições completamente díspares e mais extremas das que estamos habituados. Um exemplo disso foi a experiência que fizeram à solução de epinefrina de uma EpiPen® antes e depois dos voos que demonstrou as amostras apresentaram sinais de que a epinefrina reagiu e se decompôs o que por causa a eficácia da aplicação de uma EpiPen® no espaço ou até mesmo de efeitos secundários/tóxicos devido as alterações ocorridas pela decomposição do fármaco (5).

A duração dos voos espaciais cada vez é mais longa e mais astronautas do sexo feminino participam em missões espaciais e por essa razão é crucial caracterizar as diferenças de género na farmacocinética em microgravidade para garantir a segurança e a eficácia da medicação utilizada no espaço. O estudo feito por Bo Wei et al., (41) observou que ao contrário dos ratos machos, a ausência de gravidade não teve qualquer efeito sobre a função metabólica hepática dos ratos fêmeas. Mas no caso dos ratos fêmeas, verificou-se uma tendência para o aumento da V_d e do $T_{1/2}$ sob microgravidade simulada que não foram estatisticamente significativos, mas que se pode extrapolar que as variações da farmacocinética em microgravidade são género dependente. Por esta razão seria essencial que os próximos estudos, quer em modelos animais, quer em missões espaciais

nesta matéria tivessem em atenção a ambos os géneros na altura de analisar e calcular os valores dos variados parâmetros.

As interações medicamentosas são sem dúvida das áreas farmacêuticas mais estudadas e já é conhecido que muitos fármacos não se podem administrar em conjunto. Contudo se extrapolarmos esse conhecimento para um ambiente de microgravidade já não se pode ter a convicção de que não haja uma certa interação apenas porque não exista em Terra. Nesse sentido conseguiu-se perceber que existe uma interação entre as fluoroquinolonas administradas juntamente com antiácidos devido à formação de quelatos que diminuem as taxas de absorção do antibiótico. Quando se testou em microgravidade simulada reparou-se que esta condição altera as formações de quelatos, diminuindo quanto maior o tempo de intervalo entre o antibiótico e antiácidos, transformando assim o comportamento de ambos os fármacos devido à diminuição do tempo de esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal. Como foi visto que a absorção foi claramente diminuída quando hidróxido de alumínio/magnésio mesmo quando foi administrado 60 minutos antes da moxifloxacina oral em ratos com cauda suspensa o que sugere um aumento adicional do intervalo de tempo entre as doses orais de hidróxido de alumínio/magnésio e moxifloxacina pode possivelmente evitar esta interação e formação de complexos entre os iões Al^{3+} e as fluoroquinolonas. Num artigo de pesquisa foi concluído que dos medicamentos mais utilizados na ISS, incluindo o zolpidem e o zaleplon, usados para os distúrbios de sono dos tripulantes, foram implicados em múltiplas interações potenciais que foram classificadas como graves devido a depressão do SNC (67). A maior parte das potenciais interações medicamentosas que se podem encontrar no espaço também não estão estabelecidas na farmácia em condições terrestres e a sua atribuição baseia-se muitas vezes na classe dos medicamentos. No entanto, algumas combinações de fármacos podem estar associadas a consequências clinicamente relevantes o que levanta a necessidade das futuras classificações das interações devem ser ajustadas ao espaço. Até lá, seria prudente evitar combinações de medicamentos não estabelecidas no espaço.

Até à data foram poucos os estudos que avaliaram a farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) em astronautas antes, durante ou após o voo. Os estudos que foram realizados em voo baseiam-se em amostras salivares em vez de amostras de sangue para a concentração de fármacos, dada a relativa facilidade de recolha e armazenamento da saliva. É de salientar que foi estabelecido em condições terrestres uma relação consistente entre saliva/plasma de vários fármacos para uma gama de concentrações plasmáticas, mas ainda não foram realizados estudos de corroboração em microgravidade e por essa razão ainda não se sabe se a relação saliva/plasma mantém se consistente se for medido no espaço (37).

Todos os estudos mencionados neste trabalho têm algumas limitações que afetaram significativamente as estimativas dos parâmetros, em comum, quer sejam elas devido ao número reduzido de amostras estudadas, o método de amostragem escolhido, da idade jovem selecionada quer para os animais, quer para os humanos dos vários modelos usados e a utilização de só um género na população de estudo, uma vez que a maior parte dos tripulantes de voos espaciais já não são assim tão jovens. Para além disso, há uma grande dificuldade em fazer comparações entre os estudos com modelos em microgravidade simulada e em condições reais. Os estudos farmacocinéticos realizados em condições reais de microgravidade ou em voos de longa duração são muito raros ou pelo menos se são realizados muitos deles não são publicados em bases de informação científica. Contudo estas limitações não se sobrepõem aos dados estatísticos e com significância clínica para haver uma noção que as alterações físicas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas existem e não podem ser descuradas, mas sim estudadas ainda com mais rigor e em maior número com o propósito de manter os tripulantes da ISS seguros de quaisquer efeitos adversos ou pelo contrário de até melhorar a ação de fármacos com ajuda da microgravidade.

6. Conclusão

Apesar das limitações e dos poucos estudos, sabe-se que os modelos usados para simular a microgravidade experienciada em condições de voo espacial, mimetizam as alterações físicas que humanos sofrem em microgravidade e por essa razão pode-se tirar algumas ilações dos resultados obtidos. Ao observar este conjunto de dados consegue-se perceber que as alterações farmacocinéticas dependem muito de fármaco para fármaco ou entre classes farmacológicas, isto porque cada fármaco tem o seu mecanismo de ação e se existe alguma variação na maneira normal de funcionamento da sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do organismo o fármaco isso influenciará a forma de atuar do fármaco. Estas diferenças tanto podem transformar-se numa maior e mais rápida ou numa menor resposta farmacológica, bem como aumentar ou diminuir os efeitos secundários já conhecidos em condições terrestres. Contudo ainda são necessários mais estudos em condições reais de utilização para que haja uma melhor compreensão das diferentes alterações que poderão ocorrer na farmacocinética.

7. Bibliografia

1. Wotring V. E. (2015). Medication use by U.S. crewmembers on the International Space Station. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 29(11), 4417–4423. <https://doi.org/10.1096/fj.14-264838>
2. Eyal, S., & Derendorf, H. (2019). Medications in Space: In Search of a Pharmacologist's Guide to the Galaxy. *Pharmaceutical research*, 36(10), 148. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2679-3>
3. Eyal S. (2020). How do the pharmacokinetics of drugs change in astronauts in space?. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 16(5), 353–356. <https://doi.org/10.1080/17425255.2020.1746763>
4. Vinken M. (2022). Hepatology in space: Effects of spaceflight and simulated microgravity on the liver. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 42(12), 2599–2606. <https://doi.org/10.1111/liv.15444>
5. Rizk B. Useless in space? uOttawa helps elementary students make startling discovery about EpiPens. 2023. [Acedido em 22 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.uottawa.ca/about-us/media/news/useless-space-uottawa-helps-elementary-students-make-startling-discovery-about-epipens>
6. Tran, Q. D., Tran, V., Toh, L. S., Williams, P. M., Tran, N. N., & Hessel, V. (2022). Space Medicines for Space Health. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 13(8), 1231–1247. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.1c00681>
7. Benson, S., & Workman, L. (n.d.). Challenges in anaesthesia during space exploration missions. Associate Professor Gordon Cable.
8. Amidon, G. L., DeBrincat, G. A., & Najib, N. (1991). Effects of gravity on gastric emptying, intestinal transit, and drug absorption. *Journal of Clinical Pharmacology*, 31(10), 968–973. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1991.tb03658.x>
9. Dello Russo, C., Bandiera, T., Monici, M., Surdo, L., Yip, V. L. M., Wotring, V., & Morbidelli, L. (2022). Physiological adaptations affecting drug pharmacokinetics in space: what do we really know? A critical review of the literature. *British Journal of Pharmacology*, 179(11), 2538–2557. <https://doi.org/10.1111/bph.15822>
10. Houin G. Pharmacocinétique, Ellipse, Paris, France, 1990.

11. Graebe, A., Schuck, E. L., Lensing, P., Putcha, L., & Derendorf, H. (2004). Physiological, pharmacokinetic, and pharmacodynamic changes in space. *Journal of Clinical Pharmacology*, *44*(8), 837–853. <https://doi.org/10.1177/0091270004267193>
12. Turrone, S., Magnani, M., Kc, P., Lesnik, P., Vidal, H., & Heer, M. (2020). Gut Microbiome and Space Travelers' Health: State of the Art and Possible Pro/Prebiotic Strategies for Long-Term Space Missions. *Frontiers in Physiology*, *11*, 553929. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.553929>
13. Yang, Y., Qu, C., Liang, S., Wang, G., Han, H., Chen, N., Wang, X., Luo, Z., Zhong, C., Chen, Y., Li, L., & Wu, W. (2018). Estrogen inhibits the overgrowth of *Escherichia coli* in the rat intestine under simulated microgravity. *Molecular medicine reports*, *17*(2), 2313–2320. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8109>
14. Rivera, C. A., Tcharmtchi, M. H., Mendoza, L., & Smith, C. W. (2003). Endotoxemia and hepatic injury in a rodent model of hindlimb unloading. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985), *95*(4), 1656–1663. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00302.2003>
15. Yang, J. Q., Jiang, N., Li, Z. P., Guo, S., Chen, Z. Y., Li, B. B., Chai, S. B., Lu, S. Y., Yan, H. F., Sun, P. M., Zhang, T., Sun, H. W., Yang, J. W., Zhou, J. L., Yang, H. M., & Cui, Y. (2020). The effects of microgravity on the digestive system and the new insights it brings to the life sciences. *Life Sciences in Space Research*, *27*, 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.lssr.2020.07.009>
16. Gandia, P., Saivin, S., & Houin, G. (2005). The influence of weightlessness on pharmacokinetics. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, *19*(6), 625–636. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2005.00374.x>
17. Stingl, J. C., Welker, S., Hartmann, G., Damann, V., & Gerzer, R. (2015). Where Failure Is Not an Option -Personalized Medicine in Astronauts. *PloS one*, *10*(10), e0140764. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140764>.
18. Witzmann, F. A., Kim, D. H., & Fitts, R. H. (1982). Hindlimb immobilization: length-tension and contractile properties of skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, *53*(2), 335–345. <https://doi.org/10.1152/jappl.1982.53.2.335>
19. García-López, P., Pérez-Urizar, J., Madrazo, I., Guízar-Sahagún, G., & Castañeda-Hernández, G. (1997). Oral paracetamol bioavailability in rats subjected to experimental spinal cord injury. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, *18*(3), 203–211. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1099-081x\(199704\)18:3<203::aid-bdd11>3.0.co;2-f](https://doi.org/10.1002/(sici)1099-081x(199704)18:3<203::aid-bdd11>3.0.co;2-f)

20. Zafar, N. U., Niazi, S., & Jung, D. (1987). Influence of water deprivation on the disposition of paracetamol. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 39(2), 144–147. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1987.tb06965.x>
21. Pitts, G. C., Bull, L. S., & Oyama, J. (1972). Effect of chronic centrifugation on body composition in the rat. *The American Journal of Physiology*, 223(5), 1044–1048. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1972.223.5.1044>
22. Bedford, T. G., & Tipton, C. M. (1985). Lower body negative pressure in the tranquilized rat. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 56(8), 786–790.
23. Morey E.R. (1979). Spaceflight and bone turnover: correlation with a new rat model of weightlessness. *BioScience*, 29, 168–172.
24. Morey E.R., Sabelman E.E., Turner R.T., & Baylink D.J. (1979). A new rat model simulating some aspects of space flight. *Physiologist*, 22, S23–S24.
25. Morey-Holton E., & Wronski T.J. (1981). Animal models for simulating weightlessness. *Physiologist*, 24, S45–S48.
26. Musacchia X.J. (1992). An assessment of suspension systems: models that reproduce responses to weightlessness. *Physiologist*, 35, S92–S95.
27. Musacchia X.J., Deavers D.R., Meininger G.A., & Davis T.P. (1980). A model for hypokinesia: effects on muscle atrophy in the rat. *Journal of Applied Physiology*, 48(3), 479–486.
28. Musacchia X.J., Steffen J.M., & Dombrowski J. (1992). Rat cardiovascular responses to whole body suspension: head-down and non-head-down tilt. *Journal of Applied Physiology*, 73(4), 1504–1509. <https://doi.org/10.1152/jappl.1992.73.4.1504>
29. Hargens A.R., Steskal J., Johansson C., & Tipton C.M. (1984). Tissue fluid shift, forelimb loading and tail tension in tail-suspended rats. *Physiologist*, 27, S37–S38.
30. Shellock, F. G., Swan, H. J., & Rubin, S. A. (1985). Early central venous pressure changes in the rat during two different levels of head-down suspension. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 56(8), 791–795.
31. Thonneau, P. F., Gandia, P., & Mieusset, R. (2003). Cryptorchidism: incidence, risk factors, and potential role of environment; an update. *Journal of Andrology*, 24(2), 155–162. <https://doi.org/10.1002/j.1939-4640.2003.tb02654.x>

32. Bouzeghrane, F., Fagette, S., Somody, L., Allevard, A. M., Gharib, C., & Gauquelin, G. (1996). Restraint vs. hindlimb suspension on fluid and electrolyte balance in rats. *Journal of Applied Physiology*, 80(6), 1993–2001. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.6.1993>.
33. Hargens, A. R., & Vico, L. (2016). Long-duration bed rest as an analog to microgravity. *Journal of Applied Physiology*, 120(8), 891–903. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00935.2015>
34. Watenpaugh, D. E. (2016). Analogs of microgravity: Head-down tilt and water immersion. *Journal of Applied Physiology*, 120(8), 904–914. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00986.2015>
35. Caiani, E. G., Martin-Yebra, A., Landreani, F., Bolea, J., Laguna, P., & Vaïda, P. (2016). Weightlessness and cardiac rhythm disorders: Current knowledge from space flight and bed-rest studies. *Frontiers in Astronomy and Space Sciences*, 3(27), 1–27. <https://doi.org/10.3389/fspas.2016.00027>
36. Gandia, P., Saivin, S., Lavit, M., & Houin, G. (2004). Influence of simulated weightlessness on the pharmacokinetics of acetaminophen administered by the oral route: A study in the rat. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 18(1), 57–64. <https://doi.org/10.1046/j.1472-8206.2003.00220.x>
37. Smith, M., Whitehead, E., O'Sullivan, G., & Reynolds, F. (1991). A comparison of serum and saliva paracetamol concentrations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31(5), 553–555. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb05580.x>
38. Vesell E. S. (1979). The antipyrine test in clinical pharmacology: conceptions and misconceptions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 26(3), 275–286. <https://doi.org/10.1002/cpt1979263275>
39. Vickers, F. F., Bowman, T. A., Dvorchik, B. H., Passananti, G. T., Hughes, D. M., & Vesell, E. S. (1989). On the antipyrine test in laboratory animals. Studies in the dog and monkey. *Drug Metabolism and Disposition*, 17(2), 160–165.
40. Brunner, L. J., DiPiro, J. T., & Feldman, S. (1995). Antipyrine pharmacokinetics in the tail-suspended rat model. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 274(1), 345–352.
41. Wei, B., Abobo, C. V., Ma, J., & Liang, D. (2012). Gender differences in pharmacokinetics of antipyrine in a simulated weightlessness rat model. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 83(1), 8–13. <https://doi.org/10.3357/asem.3153.2012>

42. Li, C. R., Zhang, G. W., Niu, Y. B., Pan, Y. L., Zhai, Y. K., & Mei, Q. B. (2013). Antiosteoporosis effect of radix scutellariae extract on density and microstructure of long bones in tail-suspended sprague-dawley rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 753703. <https://doi.org/10.1155/2013/753703>
43. Song, Q. H., Kobayashi, T., Hosoi, T., & Cyong, J. C. (2003). Effects of traditional Chinese medicines on murine bone metabolism in a microgravity environment. *The American Journal of Chinese Medicine*, 31(5), 739–749. <https://doi.org/10.1142/S0192415X03001363>.
44. Gupta, D., Bleakley, B., & Gupta, R. K. (2008). Dragon's blood: Botany, chemistry and therapeutic uses. *Journal of Ethnopharmacology*, 115(3), 361–380. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.10.018>
45. Xin, N., Li, Y.-J., Li, Y., Dai, R.-J., Meng, W.-W., Chen, Y., Schlappi, M., & Deng, Y.-L. (2011). Dragon's Blood extract has antithrombotic properties, affecting platelet aggregation functions and anticoagulation activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 135(2), 510–514. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.03.063>
46. Xin, N., Yang, F.-J., Li, Y., Li, Y.-J., Dai, R.-J., Meng, W.-W., Chen, Y., & Deng, Y.-L. (2013). Dragon's blood dropping pills have protective effects on focal cerebral ischemia rats model. *Phytomedicine*, 21(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2013.08.007>
47. Li, Y.-S., Wang, J.-X., Jia, M.-M., Liu, M., Li, X.-J., & Tang, H.-B. (2012). Dragon's Blood Inhibits Chronic Inflammatory and Neuropathic Pain Responses by Blocking the Synthesis and Release of Substance P in Rats. *Journal of Pharmacological Sciences*, 118(1), 43–54. <https://doi.org/10.1254/jphs.11160FP>
48. Li, Y., Li, G. Q., Li, Y., Deng, Y., & Deng, L. (2016). Development and application of an UHPLC-MS method for comparative pharmacokinetic study of phenolic components from dragon's blood in rats under simulated microgravity environment. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 121, 91–98. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2016.01.014>
49. Liang, D., Ma, J., & Wei, B. (2021). Oral absorption and drug interaction kinetics of moxifloxacin in an animal model of weightlessness. *Scientific Reports*, 11(1), 2605. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82044-3>
50. Zhang, Y., Zhao, J., Jing, J., Zhang, R., Zhou, X., Gao, J., Wang, J., Li, Y., Liu, X., & Wang, Q. (2021). Effects of Simulated Weightlessness on Metabolizing Enzymes and

Pharmacokinetics of Folic Acid in SD Rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 44(2), 162–168. <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00299>.

51. Gandia, P., Bareille, M., Saivin, S., Le-Traon, A. P., Lavit, M., Guell, A., & Houin, G. (2003). Influence of Simulated Weightlessness on the Oral Pharmacokinetics of Acetaminophen as a Gastric Emptying Probe in Man: A Plasma and a Saliva Study. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 43(11), 1235–1243. <https://doi.org/10.1177/0091270003257229>
52. Schuck, E. L., Grant, M., & Derendorf, H. (2005). Effect of simulated microgravity on the disposition and tissue penetration of ciprofloxacin in healthy volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 45(7), 822–831. <https://doi.org/10.1177/0091270005276620>
53. Gandia, P., Saivin, S., Le-Traon, A. P., Guell, A., & Houin, G. (2006). Influence of simulated weightlessness on the intramuscular and oral pharmacokinetics of promethazine in 12 human volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 46(9), 1008–1016. <https://doi.org/10.1177/0091270006291032>
54. Idkaidek, N., & Arafat, T. (2011). Effect of microgravity on the pharmacokinetics of ibuprofen in humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 51(12), 1685–1689. <https://doi.org/10.1177/0091270010388652>
55. Tamilvanan, S., & Sa, B. (2006). In vitro and in vivo evaluation of single-unit commercial conventional tablet and sustained-release capsules compared with multiple-unit polystyrene microparticle dosage forms of ibuprofen. *AAPS PharmSciTech*, 7(3), E126–E134. <https://doi.org/10.1208/pt070372>
56. Newa, M., Bhandari, K. H., Kim, J. O., Im, J. S., Kim, J. A., Yoo, B. K., Woo, J. S., Choi, H. G., & Yong, C. S. (2008). Enhancement of solubility, dissolution and bioavailability of ibuprofen in solid dispersion systems. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 56(4), 569–574. <https://doi.org/10.1248/cpb.56.569>
57. Wilson, W. I., Peng, Y., & Augsburger, L. L. (2005). Comparison of statistical analysis and Bayesian networks in the evaluation of dissolution performance of BCS Class II model drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94(12), 2764–2776. <https://doi.org/10.1002/jps.20358>
58. Polyakov, A. v., Svistunov, A. A., Kondratenko, S. N., Kovachevich, I. v., Repenkova, L. G., Savelyeva, M. I., & Kukes, V. G. (2020). Peculiarities of pharmacokinetics and bioavailability of some cardiovascular drugs under conditions of antiorthostatic hypokinesia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 168(4), 465–469. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04732-w>

59. Polyakov, A. V., Svistunov, A. A., Kondratenko, S. N., Kovachevich, I. V., Repenkova, L. G., Savelyeva, M. I., Shikh, E. V., & Noskov, V. B. (2022). Evaluation of the stability of furosemide in tablet form during six-month storage in spaceflight and peculiarities of its pharmacokinetics and pharmacodynamics under conditions of anti-orthostatic hypokinesia. *Drug Metabolism and Personalized Therapy*, 37(3), 249–259. <https://doi.org/10.1515/dmpt-2021-0149>
60. Hammarlund-Udenaes, M., & Benet, L. Z. (1989). Furosemide pharmacokinetics and pharmacodynamics in health and disease--an update. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, 17(1), 1–46. <https://doi.org/10.1007/BF01059086>
61. Kelly, M. R., Cutler, R. E., Forrey, A. W., & Kimpel, B. M. (1974). Pharmacokinetics of orally administered furosemide. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 15(2), 178–186.
62. Singh, R. P., Daniels, V. R., Crady, C. J., Derendorf, H., & Putcha, L. (n.d.). Pharmacokinetics of intranasal scopolamine gel formulation during antiorthostatic bed rest, a microgravity analog.
63. NASA. Bioavailability of Promethazine during Spaceflight. [Acedido em 19 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://ntrs.nasa.gov/citations/20090001322>
64. Kovachevich, I. v., Kondratenko, S. N., Starodubtsev, A. K., & Repenkova, L. G. (2009). Pharmacokinetics of acetaminophen administered in tablets and capsules under long-term space flight conditions. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 43(3), 130–133. <https://doi.org/10.1007/s11094-009-0255-6>
65. Liu, H., Liang, M., Deng, Y., & Li, Y. (2023). Simulated microgravity alters P-glycoprotein efflux function and expression via the Wnt/ β -catenin signaling pathway in rat intestine and brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5438. <https://doi.org/10.3390/ijms24065438>
66. Vaquer, S., Cuyàs, E., Rabadán, A., González, A., Fenollosa, F., & de la Torre, R. (2014). Active transmembrane drug transport in microgravity: a validation study using an ABC transporter model. *F1000Research*, 3, 201. <https://doi.org/10.12688/f1000research.4909.1>
67. Berman, E., & Eyal, S. (2019). Drug interactions in space: a cause for concern? *Pharmaceutical Research*, 36(8), 114. <https://doi.org/10.1007/s11095-019-2649-9>

Capítulo 2 – Estágio curricular em Farmácia Comunitária

1. Introdução

Atualmente as atividades exercidas pelos farmacêuticos comunitários são bastante vastas, disponibilizando um amplo leque de serviços. A ampla cobertura geográfica que as farmácias têm no território nacional e a elevada competência técnico-científica dos seus recursos humanos, tornam estas estruturas essenciais para garantir a acessibilidade ao medicamento e a equidade na prestação de cuidados de saúde de qualidade a todos os cidadãos, independentemente da sua localização geográfica.

Muitas vezes as farmácias são a única estrutura de saúde disponível em várias zonas do país, capaz de prestar cuidados e evitar deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde perante problemas de saúde menores, através da dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) (1).

Algumas das funções mais importantes incutidas ao farmacêutico são (1):

- Promoção da literacia em saúde e na promoção da correta navegação do cidadão dentro do sistema de saúde, favorecendo o bom uso dos escassos recursos disponíveis.
- Acompanhamento farmacoterapêutico que consiste na gestão e otimização da terapêutica do utente, que é enquadrada num plano contínuo com vista ao alcance de objetivos terapêuticos, identificação e resolução ou prevenção de problemas relacionados com medicamentos.
- Revisão da medicação, a qual poderá ser feita recorrendo ao histórico farmacoterapêutico da farmácia, ou articulada com a medicação proveniente de outras fontes, favorecendo-se nesse caso a reconciliação da terapêutica. Este último revela-se particularmente útil em pessoas que transitam entre diferentes níveis de cuidados, nomeadamente o hospital e os cuidados continuados.
- Promoção da utilização de medicamentos genéricos quando a adesão à terapêutica se relaciona com questões económico-financeiras, bem como um

papel determinante no acesso à inovação pelo facto de permitir poupanças importantes ao Serviço Nacional de Saúde (SNS).

- Promoção do autocuidado e a orientação do cidadão na utilização de medicamentos que recorrem a dispositivos médicos para uma correta administração
- Contribuir na preservação do ambiente, através da participação em diversos programas de reciclagem ou de gestão de resíduos.
- Incentivo à adoção de comportamentos mais saudáveis como, por exemplo, o serviço de cessação tabágica.

2. Caracterização e Organização da Farmácia

2.1. Localização e horário de funcionamento

A farmácia Santa Ana (FS) situa-se na Rua Dr. José Inácio de Castelo Branco numa localidade chamada Santana no concelho da Figueira da Foz. Esta farmácia está localizada numa zona limite entre o concelho da Figueira da Foz e o concelho de Montemor-o-Velho, o que significa que tem uma afluência de utentes das várias localidades dos diferentes concelhos. Pertence a um grupo, do mesmo nome, constituído ao todo por três farmácias.

O horário de funcionamento desta farmácia é das 9h às 21h de segunda a sábado e das 9h às 13h aos domingos.

2.2. Recursos humanos e as suas funções

De acordo com o artigo n.º 23 presente no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 171/2012, de 1 de agosto, as farmácias devem dispor pelo menos de um diretor técnico e um farmacêutico substituto, e a maioria dos trabalhadores da farmácia devem tendencialmente ser farmacêuticos. Para além do quadro pessoal farmacêutico, a farmácia também pode possuir elementos do quadro não farmacêutico, tal como referido no artigo n.º 24 do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei n.º 16/2013, de 8 de fevereiro. Este artigo diz-nos que os farmacêuticos podem ser coadjuvados por técnicos de farmácia ou por outro pessoal devidamente

qualificado, isto é, profissionais habilitados com formação técnico-profissional certificada no âmbito das funções de coadjuvação na área farmacêutica.

A FS quando comecei o estágio tinha uma equipa composta por três farmacêuticos (Dr. Raúl Almeida, Dra. Rute Lourenço e a Dra. Ana Cláudia Cruz), três técnicos auxiliares de farmácia (Sílvio Loureiro, Alexandre Perpétuo e Mónica Mota), uma auxiliar de reposição (Ana Paula) e ainda outra auxiliar de limpeza (Leonilde Cunha). A Dra. Inácia Grilo era a diretora técnica e o Dr. Raúl Almeida era o farmacêutico substituto e o meu orientador de estágio. No começo do ano de 2024 houve uma mudança de direção técnica, onde a Dra. Inácia Teles Grilo foi substituída pelo Dr. Filipe André Oliveira, antigo diretor técnico de outra farmácia do mesmo grupo, a Farmácia Jardim (FJ). Para além dessa alteração também se deu a ida do Dr. Raúl Almeida para a FJ como diretor técnico. Os restantes profissionais mantiveram-se.

Todos os membros desta equipa encontram-se devidamente identificados, mediante o uso de um cartão onde se encontra mencionado o nome e o respetivo título profissional, respeitando desta forma o citado no artigo n.º 32 do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto.

2.3. Espaço físico exterior

A atual Farmácia Santa Ana foi construída em conformidade com o disposto no Artigo 15 e seus parágrafos do Decreto n.º 17 636 de 19 de novembro de 1929, e na Base II da lei n.º 2125 de 20 de março de 1965 e concedida a licença de funcionamento inicialmente com a denominação de Farmácia Silva Carvalho na rua José Inácio Castelo Branco n.º 55, em Santana, freguesia de Ferreira-a-Nova, concelho da Figueira da Foz do Distrito de Coimbra sendo o primeiro proprietário o Farmacêutico Dr. Eugénio de Carvalho e o segundo proprietário o filho o ajudante de farmácia o Senhor Lívio José Carolino de Carvalho.

A 28 de novembro de 1983 foi concedida por escritura o trespasse e arrendamento da propriedade da Farmácia à farmacêutica Dr.^a Maria Inácia Chaves Teles Grilo. A 14 de julho de 2005, o alvará da Farmácia Silva Carvalho foi concedido a favor da sociedade Maria Inácia Chaves Teles Grilo, unipessoal Lda, onde ficou com a denominação de Farmácia Santa Ana e a transferência para uma instalação maior e mais moderna na mesma rua. A 16 de Abril de 2008 foi feita a escritura de cessão de quota e alteração

parcial do contrato do contrato de sociedade cedendo a referida quota ao Técnico de Farmácia o Sr. Carlos Manuel Azenha Loureiro (2).

A entrada desta farmácia encontra-se bem identificada com a cruz verde que permanece iluminada e com a palavra “farmácia” na parte superior bem visível. Na porta de entrada esta afixado o horário de funcionamento, as farmácias de serviço no município da Figueira da Foz e uma placa com o nome do diretor técnico da FS. Contém estacionamento para três carros na parte da frente para os utentes terem acesso direto pela estrada principal, contém também outra entrada na parte lateral do estabelecimento através da qual os funcionários da farmácia circulam e por onde são efetuadas as entregas de encomendas. Para além dessa entrada existe ainda uma passagem com acesso a um parque estacionamento na parte traseira da FS onde os utentes e funcionários podem estacionar.

2.4. Espaço físico interior

Ao entrar na FS percorre-se um pequeno espaço de receção com um videowall a passar algumas publicidades, serviços da farmácia e promoções ativas. Ao contornar esta separação entramos num espaço amplo, bem iluminado, espaçoso onde os utentes podem esperar pela sua vez confortavelmente em pé ou sentados e onde está presente uma máquina de senhas.

Ao redor desta divisão situam-se cinco balcões de atendimento farmacêutico com espaço e devidamente separados para privacidade do utente. Cada um deles possui um computador com o sistema informático Sifarma e o sistema de acumulação em cartão da FS, um leitor de código de barras, terminais de multibanco, uma impressora para as faturas com possibilidade da impressão no verso das receitas manuais ou eletrónicas materializadas.

Atrás dos balcões e em todo redor da farmácia estão vários produtos expostos divididos por secções. Começando na ponta mais perto da entrada e por ordem temos alguns artigos com promoção ativa, de seguida uma parte dedicada a produtos para o bebé e para a gravidez, suplementos alimentares, cuidados para os pés e mãos, saúde oral, saúde animal, uma grande secção com medicação familiar onde estão os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e do outro lado grande parte dedicado a

Dermofarmácia. Ainda existe duas gôndolas centrais com produtos com promoção que estão sempre em rotação dependendo das vendas por sazonalidade. Ao lado da entrada para o BackOffice da farmácia existe o Cashlogy® para facilitar a manipulação dos pagamentos feitos em dinheiro. No lado oposto dessa entrada temos o acesso para o gabinete de atendimento ao utente, o qual garante condições adequadas de privacidade para uma boa comunicação entre farmacêutico-utente. Ao aceder ao BackOffice pela área de atendimento da farmácia temos ao nosso lado esquerdo uma zona com computador e uma bancada plana e limpa para poder rececionar encomendas, bem como um pequeno corredor com as gavetas onde estão armazenados parte dos medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Se formos para o lado direito temos um corredor com mais gavetas de arrumação de medicamentos, uma secção de MNSRM não expostos. Este corredor ainda dá acesso a um gabinete de direção técnica, copa onde os funcionários podem fazer as suas refeições, zona de wc e ainda dá acesso ao armazém da farmácia e a porta lateral onde os distribuidores deixam todas as encomendas.

Armazenamento dos medicamentos encontra-se dividido por várias categorias: Medicamento de marca em gavetas de A a Z consoante o nome da marca, por cima dessas temos gavetões divididos por injetáveis armazenados a temperatura ambiente, ampolas, pós/granulados, gotas auriculares e bombas inalatórias. Do lado oposto existe um armário com inúmeras gavetas também onde se encontram os medicamentos genéricos de A a Z consoante a denominação comum internacional (DCI). Também existe um pequeno armário com as várias soluções cutâneas. No corredor do lado direito temos várias gavetas com todos cremes e pomadas, outro armário com os restante MNSRM, MNSRM-EF e suplementos que não estão nas lineares expostas e ainda uma zona onde estão as agulhas, tiras e todo o material para o utente diabético. No fundo deste corredor temos acesso ao armazém onde podemos encontrar material como:

- Compressas;
- Vários tipos de pensos e adesivos;
- Seringas e agulhas;
- Algálias e sondas;
- Frascos para colheita de urina;
- Material de primeiros socorros;
- Medicamentos de uso veterinário obrigatórios de receita médica, suplementos e outros medicamentos para animais;
- Frigoríficos com todos os medicamentos que necessitam de condições de armazenamento a temperaturas baixas entre 2 a 8 °C;

- Excedente de medicamentos de marca e dos seus respetivos genéricos por ordem alfabética;
- Todos os outros produtos vendidos na farmácia.

Ao lado do armazém existe o laboratório da farmácia que possui todo material e equipamento obrigatório, bem como superfícies de trabalho lisas e facilmente laváveis. Nesta farmácia esta área destina-se principalmente à reconstituição de antibióticos e à preparação de alguns manipulados.

3. Informação e documentação científica

A saúde é uma área que está em constante evolução científica e o farmacêutico tem como dever manter atualizadas todas as suas capacidades técnico-científicas de modo a melhorar a sua atividade.

O farmacêutico deverá ter acesso às fontes de informação sobre os medicamentos e produtos de saúde comercializados na farmácia durante todo o horário de funcionamento da mesma, para que seja possível esclarecer os utentes de uma forma mais correta e científica. Para este efeito, poderá efetuar essa pesquisa através do Sifarma ou com recurso à internet.

A FS possui ainda uma biblioteca atualizada e facilmente acessível, constituída pelos seguintes documentos:

- Farmacopeia portuguesa;
- Prontuário Terapêutico;
- Resumo das características dos medicamentos;
- Formulário Galénico Português;
- Legislação Farmacêutica;
- Circulares Informativas da Ordem dos Farmacêuticos e do INFARMED.

4. Seleção de fornecedores e aquisição dos Medicamentos e produtos de saúde

Os principais fornecedores da FS, que efetuam normalmente duas entregas por dia, são a Empifarma e a Cooprofar. Com menor frequência também são recebidas encomendas da Plural e LOBO, ALVES, AMARAL - SILOAL, S.A., este último é fornecedor principal para os produtos de uso veterinário.

Para além destes existem alguns fornecedores para produtos específicos como meias de descanso, calçado ortopédico e de trabalho, entre outros.

Existem diferentes tipos de encomendas:

Encomenda instantânea – realizada durante o atendimento, nos casos em que o utente necessita de um determinado medicamento e este não se encontra disponível no stock da farmácia. Nestas situações, os profissionais de saúde podem efetuar o pedido do produto na quantidade desejada diretamente aos fornecedores pré-selecionados no Sifarma. Na maioria dos casos escolhe-se a Empifarma mas noutros a escolha é feita pelo tempo de entrega tendo em conta o tratamento do doente ou pela disponibilidade. Neste processo o utente é informado do preço e qual é o tempo estimado de chegada. Ao encomendar o produto, este fica reservado com os dados do utente e no final do atendimento um talão é impresso com as informações da reserva de modo ao utente vir levantar a encomenda ou a FS ir levar ao domicílio.

Encomenda diária - executadas pelo Sifarma, normalmente duas vezes ao dia, com base no stock mínimo e máximo do produto na farmácia (informação esta que consta na ficha do produto e definida com base na análise mensal da saída do produto). Assim que o stock de um determinado produto se situa abaixo do stock mínimo, este produto será automaticamente colocado numa “proposta de encomenda”, que irá posteriormente ser analisada e corrigida pelo diretor técnico ou outro responsável tendo em conta as necessidades da farmácia. Durante este processo de avaliação é necessário ter em consideração o produto em questão, as quantidades requeridas, o Preço de Venda à Farmácia (PVF), os fornecedores e o stock máximo. Depois de validada, a encomenda será então enviada diretamente aos respetivos fornecedores através do Sifarma.

- Encomenda telefónica – utiliza-se o telefone para contactar diretamente o fornecedor. Este tipo de encomenda é realizado apenas para alguns fornecedores como é o caso da SILOAL para encomendar produtos de uso veterinário.

- Encomenda via e-mail – é usado também como forma de contactar o fornecedor para encomendar produtos como calçado ortopédico.
- Encomenda direta ao fornecedor – consiste em reuniões no gabinete do diretor técnico com delegados comerciais (representação dos laboratórios). Estes, analisam o histórico de vendas da farmácia e oferecem uma grande quantidade de produtos com melhores condições comerciais. Entre as suas vantagens destaca-se uma margem maior para a farmácia, assim como, a possibilidade de obter elevadas quantidades do produto. No entanto, o facto de este tipo de encomendas não ser executado tão frequentemente e a demora no prazo de entrega são algumas das suas desvantagens.

Possuir mais do que um fornecedor acaba por ser extremamente vantajoso aquando de um medicamento é necessário para o cumprimento da terapêutica do doente e encontra-se esgotado num fornecedor, o que nos permite aceder à terapêutica em questão com recurso a outros fornecedores.

Na seleção dos distribuidores há numerosos critérios que devem ser considerados: a disponibilidade do medicamento assim como a quantidade desejada, o preço de venda à farmácia, a facilidade de pagamento, a possibilidade de devolução e a garantia que o produto é entregue à hora estipulada com uma boa manutenção da sua qualidade e segurança, são alguns desses critérios.

Em suma, a FS efetua diversas formas de encomenda com o objetivo de proporcionar a terapêutica necessária aos seus utentes de uma forma rápida e eficaz.

5. Receção de encomendas e gestão de stocks

As encomendas diárias chegam em banheiras identificadas com os vários logotipos dos distribuidores e com a fatura em cada uma delas. No caso de uma encomenda ser enviada com várias banheiras, estas têm o número de volumes (1/2, 2/2) e o código da respetiva fatura.

Em primeiro lugar são rececionadas as banheiras com produtos termolábeis, de seguida as encomendas só com um volume/banheira e por último as encomendas com mais de um volume. No interior de cada encomenda vem a respetiva fatura ou guia de remessa com os dados da farmácia e do distribuidor; o número da fatura por escrito ou em código de barras; data da encomenda; o Código Nacional do Produto (CNP); a designação do

produto, forma farmacêutica e dosagem; a quantidade encomendada e fornecida; o Preço de Venda ao Público (PVP); o PVF; descontos, caso seja aplicável; Imposto sob valor acrescentado (IVA); Taxa de fee (caso seja aplicável); total do valor faturado e o total de embalagens e referencias.

No computador situado na zona das gavetas onde estão os medicamentos, vamos proceder à receção informática da encomenda. Nesta receção temos duas opções em termos de software, ou iniciamos o Sifarma 2000 ou a versão mais recente deste. Ao aceder a versão mais recente, aparece uma página para inserir as credenciais de cada profissional. Depois disso fazemos os seguintes passos: 1) Encomendas; 2) Gestão de encomendas; 3) Selecionar a encomenda através do seu número; Se houver alguma fatura com mais do que um número de encomenda, o sistema vai agrupá-las automaticamente; 4) Clicar “Obter documento”; 5) Clicar “lupa” na linha da encomenda selecionada; 6) Depois de abrir a página da encomenda selecionar “Receção encomenda”; 7) Clicar “ Conferir” e neste passo é onde picamos cada produto pelo QR Code que consta na embalagem ou então pelo código de barras caso não haja QR Code. A vantagem da utilização do QR Code é que nos dá o prazo de validade correto do produto sem ter de confirmar. 8) Ao fim de conferir volta-se para a página da encomenda, acrescenta-se a taxa de FEE se for preciso, confere-se o preço total faturado coincide com a da fatura e nos produtos sem PVP definido coloca-se a margem certa e define-se o PVP; 9) No final destas etapas todas, clicar em “validar” para validar o documento e finalizar a receção. Ao concluir o sistema emite um aviso se queremos imprimir as etiquetas para os MNSRM e outros produtos ao que escolhemos “tratar mais tarde” pois uma das desvantagens desta versão é que temos de recorrer ao sistema antigo para imprimir as etiquetas. Por outro lado, existem muitas vantagens do novo como por exemplo o preço faturado, respetivo desconto e preço líquido ficam automaticamente presentes no documento da receção enquanto na versão antiga temos de inserir tudo manualmente incluindo o prazo de validade o que por vezes pode gerar enganos e originar um tempo maior despendido na tarefa de receção de encomendas. Outra vantagem da versão recente é que os produtos reservados ficam automaticamente como disponíveis no sistema de gestão das reservas. Quando o medicamento ou produto é novo na farmácia, é necessário proceder à criação da sua “Ficha do produto”. Esta ficha deve conter a designação do produto e o seu CNP, o IVA, os stocks mínimos e máximos, a margem de comercialização, o PVP, o preço de custo e o prazo de validade. Para além disto, é igualmente importante ter acesso a esta ficha durante o ato de dispensa, uma vez que permite-nos aceder a toda a informação científica acerca do produto e esclarecer prontamente todas as questões sobre interações medicamentosas, posologia e possíveis efeitos adversos.

Os produtos reservados são postos de parte, num armário, com um talão de identificação do utente, da venda e do produto em si. Feita a receção, os medicamentos e outros produtos estão prontos a serem armazenados.

6. Controlo dos prazos de validade

O prazo de validade é definido como o período de vida útil do medicamento. Um medicamento próximo do prazo de validade nunca poderá ser dispensado ao utente caso não permita a conclusão do tratamento antes dessa data.

Uma vez por mês, a FS faz um controlo de prazos de validade e durante o meu período de estágio deram-me a oportunidade de realizar alguns controlos de validade dos mais variados produtos e medicamentos. A Dr.^a Cláudia Cruz encarregue desta tarefa, imprime uma lista através do Sifarma, que contém descritos os diversos produtos existentes na FS com o seu CNP, a quantidade em stock e o respetivo prazo de validade que expirará nos próximos meses. Essa lista será então dividida por alguns profissionais da farmácia que irão executar uma verificação manual das existências do produto na FS e do prazo de validade que este apresenta. Se os produtos se encontrarem com um prazo de validade igual ou inferior a que esta na folha, estes serão separados e é escrita, na folha, a data mais próxima dos produtos que não são retirados. No caso de o stock ser todo retirado é feita uma linha nesse campo para que a farmacêutica responsável saiba como corrigir no sistema. Esta verificação ajuda também na deteção de possíveis stocks errados para depois corrigi-los.

Após a seleção, alguns produtos como cremes, suplementos, produtos veterinários e outros que se possam ainda vender e o utente usar até ao fim do prazo de validade, são armazenados em prateleiras bem assinaladas no BackOffice da FS. Os restantes produtos e medicamentos passam para o processo de devolução ao fornecedor ou em último caso efetuar-se uma quebra de stock.

7. Cuidados de saúde prestados na farmácia

A FS tem disponível para os seus utentes os seguintes serviços farmacêuticos definidos pela Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro e a Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril:

- Medições de pressão arterial, peso, índice de massa corporal, colesterol total, LDL, HDL e glicemia;
- Administração da vacina da gripe, Covid e outros injetáveis;
- Testes de despiste de gravidez e de despiste de infeções urinárias;
- Rastreios visuais;
- Serviços de enfermagem (tratamento de feridas e cuidados a doentes ostomizados);
- Consultas de podologia e tratamento do pé diabético;
- Programas de adesão à terapêutica, de reconciliação da terapêutica e de preparação individualizada da medicação (PIM), assim como programas de educação sobre a utilização de dispositivos médicos;
- Administração de primeiros socorros.

Nos meses que estive na FS, os serviços farmacêuticos que tive a oportunidade de realizar com uma maior frequência foram as medições à pressão arterial, glicémia e todo o processo preciso para se poder administrar as vacinas da gripe e Covid. Estes serviços eram realizados no gabinete de atendimento personalizado respeitando a privacidade do utente e para que este estivesse à vontade para expor os seus problemas ou questões.

O serviço mais procurado era sem dúvida a medição da pressão arterial, quer para utentes que precisavam de um controlo diário dos seus valores e que não tem um tensímetro nas suas casas ou utentes já com algumas comorbilidades que se dirigem a farmácia com sintomas de alterações a nível cardíaco.

Com auxílio de um tensiómetro a medição é feita adotando algumas precauções, tais como:

- Questionar o utente se este ingeriu café, alguma bebida estimulante, praticou exercício ou fumou nos 30 minutos anteriores à medição;
- O doente tem de aguardar calmamente e sentado pelo menos 5 minutos antes da medição;
- A braçadeira deve ficar bem posicionada sobre a artéria braquial;
- Informar o utente que este tem de permanecer sentado com as costas na cadeira e com os pés bem apoiados no chão, calado e quieto com o braço apoiado ao nível do coração.

Para os utentes terem os registos de forma organizada a FS tem disponível um boletim onde se preenche com toda a informação relevante da pessoa e os registos ao longo do

tempo, assim facilitando a outros profissionais de saúde a sua evolução ou histórico de valores.

Na determinação da glicémia era muito importante questionar o utente se este se encontra em jejum ou não, deve-se explicar o procedimento ao utente e obter o seu consentimento. Os materiais necessários são uma lanceta para realizar uma punção capilar digital, tiras-teste e um aparelho medidor da glicose.

Perante os resultados obtidos o farmacêutico deve proceder à sua interpretação, sendo que para isso terá de possuir conhecimentos acerca dos valores de referência.

Segundo a Norma n.º 002/2011 “Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus”, o diagnóstico de diabetes é feito com base nos seguintes parâmetros e valores para plasma venoso na população em geral:

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl; ou
- Sintomas clássicos + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl; ou
- Glicemia ≥ 200 mg/dl às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral com 75 g de glicose; ou
- Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

De notar que o diagnóstico de diabetes numa pessoa assintomática não deve ser realizado na base de um único valor anormal de glicemia de jejum ou de HbA1c, devendo ser confirmado numa segunda análise, após uma a duas semanas (3).

Após a análise dos resultados, o profissional de saúde deverá realizar um aconselhamento de medidas não farmacológicas, encaminhamento ao médico se necessário e promover a adesão à terapêutica.

7.1. Vacinação sazonal contra a gripe e a COVID-19

A campanha de vacinação teve início a 29 de setembro e tem decorrido em farmácias comunitárias, para as pessoas com 60 ou mais anos, e nos estabelecimentos do SNS, para as pessoas com menos de 60 anos e com doenças de risco definidas na Norma n.º 005/2023. A partir de janeiro de 2024, houve uma atualização e a campanha de vacinação sazonal em farmácia comunitária foi alargada para as pessoas com 18 ou mais

anos, no caso da vacina contra a COVID-19, e para as pessoas de 50 ou mais anos, no caso da vacina contra a gripe (4, 5).

Na FS, um dos primeiros passos mesmo antes da vacinação foi criar um Google Forms para fazer as inscrições dos utentes com os seguintes campos: nome completo; idade; contacto telefónico e uma secção com as várias opções para as vacinas (uma opção “Ambas” para quem queria a vacina da gripe e Covid-19; “Gripe” e “Covid” para os utentes que só queriam uma delas). Essas informações eram compiladas automaticamente para um Excel, para que a equipa encarregue da vacinação pudesse ter acesso aos dados para efetuar a marcação das vacinas através do telefone ou para alterar inscrições pelos mais variados motivos. O agendamento era feito de forma haver o máximo de grupos de seis pessoas espaçadamente durante o dia, visto que, cada frasco de Comirnaty Omicron XBB.1.5[®] permite administrar exatamente 6 doses. Este processo de marcação, no qual estava incluído, necessitava de um grande sentido de gestão quer para manter certo os stocks de ambas as vacinas, quer de recursos humanos, bem como um esforço da equipa para conseguir que os passos fossem seguidos pelas normas sem prejudicar a farmácia e principalmente os utentes que despendiam de tempo para ir à farmácia.

Quando chegava um utente para a vacina, este dirigia-se a um balcão estratégico para haver uma maior fluidez no processo sem afetar os restantes utentes. De seguida, pedia-se o cartão de cidadão ou o cartão de utente para que pudéssemos preencher o inquérito de carácter obrigatório (Anexo 1) de forma a confirmar se não havia alguma contraindicação/precaução para a administração na farmácia. O desafio de fazer este inquérito principalmente na população mais idosa era tornar as perguntas mais explícitas e com um vocabulário menos científico para que os utentes entendessem o que estava a ser questionado. O segundo passo era entrar no Sifarma e pesquisar o utente na base de dados da farmácia ou criar uma ficha de utente novo com o número de utente do SNS. Depois de entrar, clica-se no canto superior direito da janela, no ícone “E-Vacinas” e permite abrir uma janela onde se pode verificar o registo das vacinas que já tomou assim como as datas das últimas infeções por Covid. Isto permitia-nos perceber se a pessoa preenche os requisitos para a vacinação em farmácia comunitária como: Vacinação com vacina de tecnologia mRNA Comirnaty[®] ou Spikevax[®] (comercializada por Moderna), numa dose anterior; Sem história de reação de hipersensibilidade ou reações adversas graves após vacinação anterior; Sem outras situações que impeçam a vacinação no momento, conforme previsto no questionário prévio à vacinação para identificação de contraindicações e precauções à vacinação. Na FS observaram-se alguns casos de utentes a realizar quimioterapia em que se teve de explicar que só se podia

administrar a vacina na farmácia com um consentimento do médico ou então dar a conhecer ao utente a possibilidade de ser vacinado no centro de saúde. Após verificar que não há impedimentos, pode-se avançar no processo de registo ao SNS e Infarmed das vacinas que foram administradas através do Sifarma como mostra as figuras 1, 2 e 3.

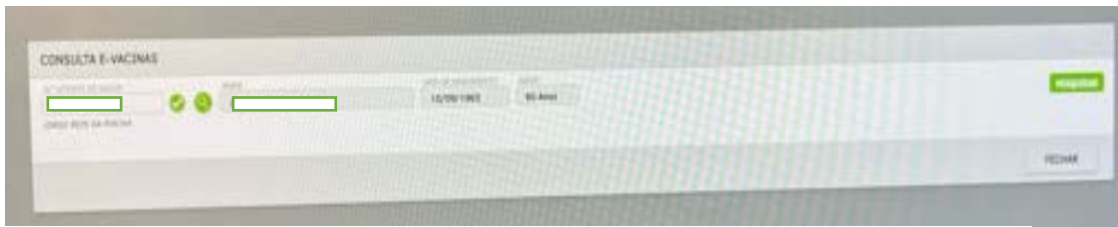


Figura 1 - Consulta E-Vacinas

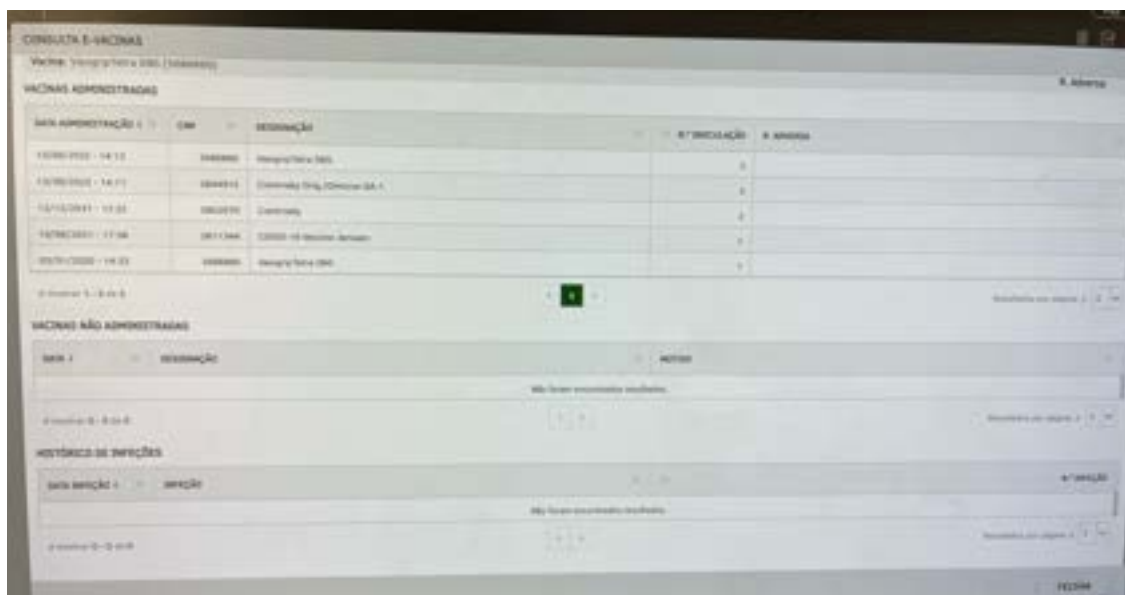


Figura 2 - Registo de vacinas administradas num utente

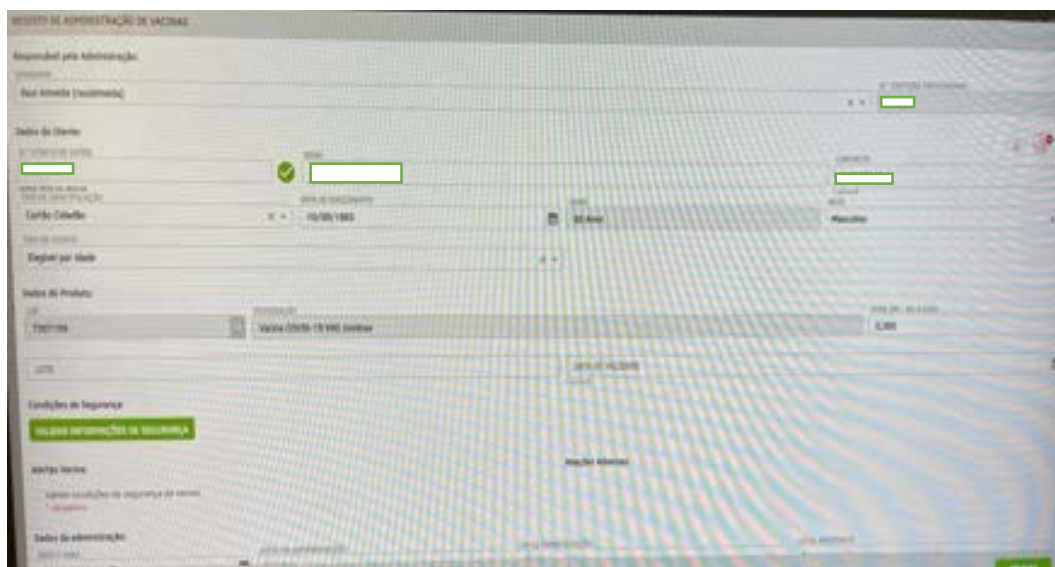


Figura 3 - Exemplo do registo da vacina efetuado na farmácia

A administração era efetuada no gabinete dotado de todo o equipamento necessário para a vacinação e para assegurar a reposta de uma emergência pré-hospitalar. A vacina contra a Covid-19 era dada no músculo deltoide esquerdo e vacina contra a gripe no músculo deltoide direito.

Após o registo e respetiva administração, todos os utentes que fossem vacinados contra a Covid e Gripe ou só Covid tinham de ficar em vigilância no espaço da farmácia durante um período entre quinze a trinta minutos de modo a verificar a existência de alguma reação adversa.

De notar que durante o processo de registo das vacinas, houve um número reduzido de erros principalmente por falhas informáticas. Estes erros eram resolvidos, enviando todas as informações do utente e da vacina administrada via formulário para o SNS, de maneira a puderem anular o registo errado e a farmácia puder efetuar novamente o registo de forma correta.

7.2. Preparação individualizada da medicação

A PIM é um instrumento fundamental para facilitar a toma dos medicamentos pelos utentes mais idosos principalmente naqueles polimedicados. A PIM apresenta diversas vantagens, permitindo desde logo uma melhor gestão da terapêutica medicamentosa e permitindo evitar erros de medicação (omissão e duplicação). Na farmácia onde o estágio foi realizado, esta preparação é feita para alguns utentes individuais da zona da farmácia e em maioríssimas percentagens para os lares e centros de dia de várias localidades dos concelhos da Figueira da Foz e Montemor-o-Velho.

Na primeira vez mostraram-me a sala onde está a máquina de preparação, os computadores com o software necessário, a bancada de apoio às tarefas e as prateleiras com os medicamentos por ordem alfabética sem fazer a distinção entre os genéricos e os de marca. Demonstraram-me algumas funcionalidades do software e quais eram os passos para a preparação. Após esta breve explicação, comecei a ajudar a carregar os canisters de cada medicamento expostos na parte superior da máquina (figura 4). A primeira etapa consiste em preencher todas as posologias para cada utente, de seguida imprimir uma lista (figura 5) que contém o número do canister, o nome do medicamento com marca e dosagem, a posição onde estava o mesmo canister, a quantidade de comprimidos que tinha no seu interior e a quantidade que era preciso adicionar. De seguida entra-se no software OnCube com a conta associada a cada farmacêutico e escolhia-se a opção de reabastecimento, abria uma página onde tinha



Figura 4 - Máquina de preparação individual de medicação

vários campos que se preenchiam quando se passava o código de barras do canister e posteriormente fazia-se a leitura do QR code da caixa do medicamento correspondente para confirmar que era o correto. Depois colocava-se o número de unidades que ia reabastecer. Nesta parte era preciso ter muito cuidado com o número de unidades já existentes e por isso confirmava sempre essa quantidade. Passando o reabastecimento, vem a parte da produção. Esta é última fase da preparação em si onde se adiciona na máquina os comprimidos que não estão nos canisters ou medicamentos que precisam de ser partidos dependendo da dose que o doente precisa. Esta fase da preparação individual de medicamentos inicia-se por abrir o sistema BE-ON, seleccionar produção e de seguida seleccionar na lista as linhas de uma só cor, o sistema vai pedir um tabuleiro, coloca-se um sensor em cima de um tabuleiro que vai ser reconhecido e logo de seguida pede-nos para passar o código de cada medicamento para conferir se é o medicamento que o sistema pede. De seguida aparece o mapa do tabuleiro com as posições onde devemos colocar os comprimidos de cada medicamento que está presente em cada linha seleccionada (figuras 6 e 7). No fim do tabuleiro estar completo (figura 8) o programa vai pedir outro tabuleiro. Quando acaba a lista da cor seleccionada podemos carregar um de

cada vez no encaixe da máquina e no fim começar a produção. Por fim separa-se e verifica-se o rolo de cada utente para confirmar se há algum comprimido em falta ou mais em cada saqueta do rolo.

Stock canisters

CNP	Medicamento	Nº Canister	Posição	Nº Lote	Quantidade	Quant. Disponível	Quant. Reservada	Nº 12	Nº 14	Nº 24	Nº 30	Nº 33
5721880	AC. ADETILSALICILADO 100 MG PFR COMP	00077	00001	23043	240	1	239					
5721880	AC. FOLICOE 5 MG PFR COMP	00076	00001	8042	120	46	74					
5721880	ALPRAZOLAM 0.5 MG BLD COMP	00075	00000	123047	90	14	76					
2460104	ANAL 40 MG AFR COMP REVEST	00081	00010		90	46	44					
5884790	AMOXICAPNA 5 MG PFR COMP	00071	00000		150	15	135					
0009411	ATORVASTATINA 10 MG PFR COMP	00073	00002	21706	110	7	7					
0009411	ATORVASTATINA 20 MG PFR COMP	00073	00008	21711A	210	10	10					
0009108	ATORVASTATINA TANALOF 40 MG 30 UNIDADES(S)	00074	00076	4030714	30	22	7					
0013108	BETA-HISTINA 24 MG PFR COMP	00084	00008	AG008A	180	81	99					
0003448	BISOPROLOL 2.5 MG PFR COMP	00087	00033	027190	180	28	152					
4621034	CARVEDILOL 6.25 MG PFR COMP	00088	00003	040206	45	10	35					
0041807	CITALOPRAM 40MG/100MG 10 MG 30 UNIDADES(S)	00089	00044	0202200	15	4	11					
4218124	CLORIDROCEL 1000 MG 30 UNIDADES(S)	00070	00004	040100	15	10	5					
5217416	DONEPEZIL 10 MG PFR COMP REV	00093	00000	007190	30	14	16					
5217416	DONEPEZIL 5 MG PFR COMP	00094	00003	1812108	30	10	20					
5309601	ELIGURS 2.5 MG COMP	00095	00047		300	39	261					
5401034	ELIGURS 5 MG COMP	00096	00043		100	24	76					
5401040	ESCIPTALOPRAM 10 MG TLA COMP	00097	00000		180	28	152					
5309177	ESDOMEPRAZOLO 30 MG 400 CAPS COMP	00094	00048	504001	30	14	16					
5471240	FELIPENPO 200 MG COMP LP	00090	00024	23036A	300	30	270					
2460108	FINASTERIDA 5MG/100MG 5 MG COMP 30 UNIDADES	00097	00001	03700	15	11	4					
0009113	FOLIFER 800 COMP REVEST	00042	00078	020106	80	41	39					
5401108	FORSIDA 400MG/100MG COMP	00093	00000	1901	100	8	9					
5402178	GENICO 800MG 400 CAPS	00090	00000	50000	30	26	4					
4002081	UREON 3000 CAPS	00099	00007		60	44	16					
4721034	LEVETIRACETAM 500 MG TSC COMP REV	00098	00001	AD0040A	60	27	33					
5010400	LORAZEPAM 2.5 MG LAB COMP	00098	00001	21019	30	18	12					

Figura 5 - Lista impressa com as quantidades necessárias para recarregar os canisters.

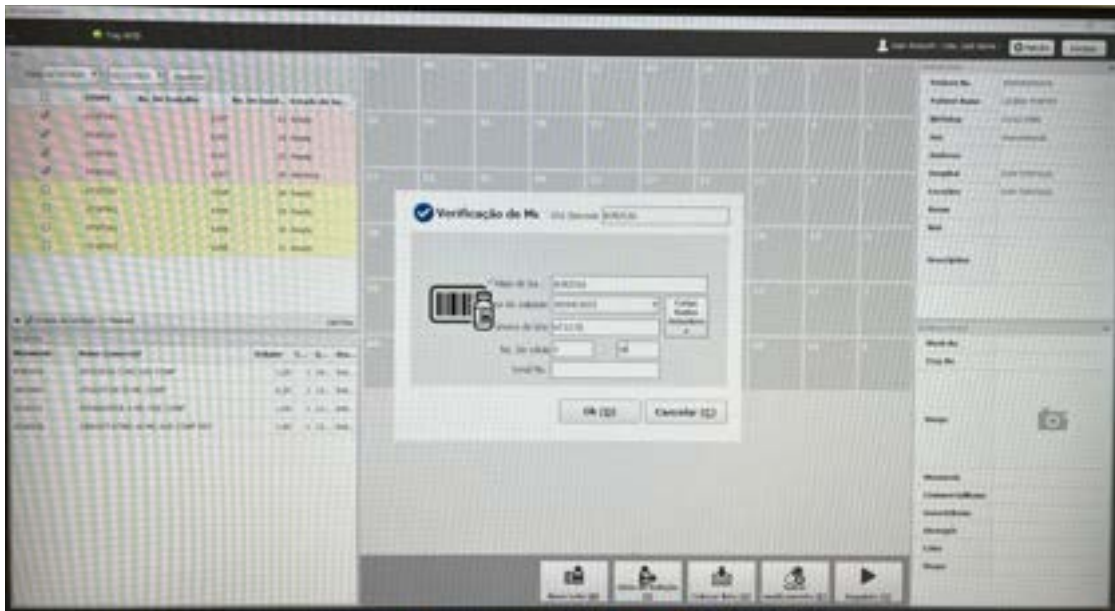


Figura 6 - Verificação do medicamento que se vai inserir no tabuleiro.

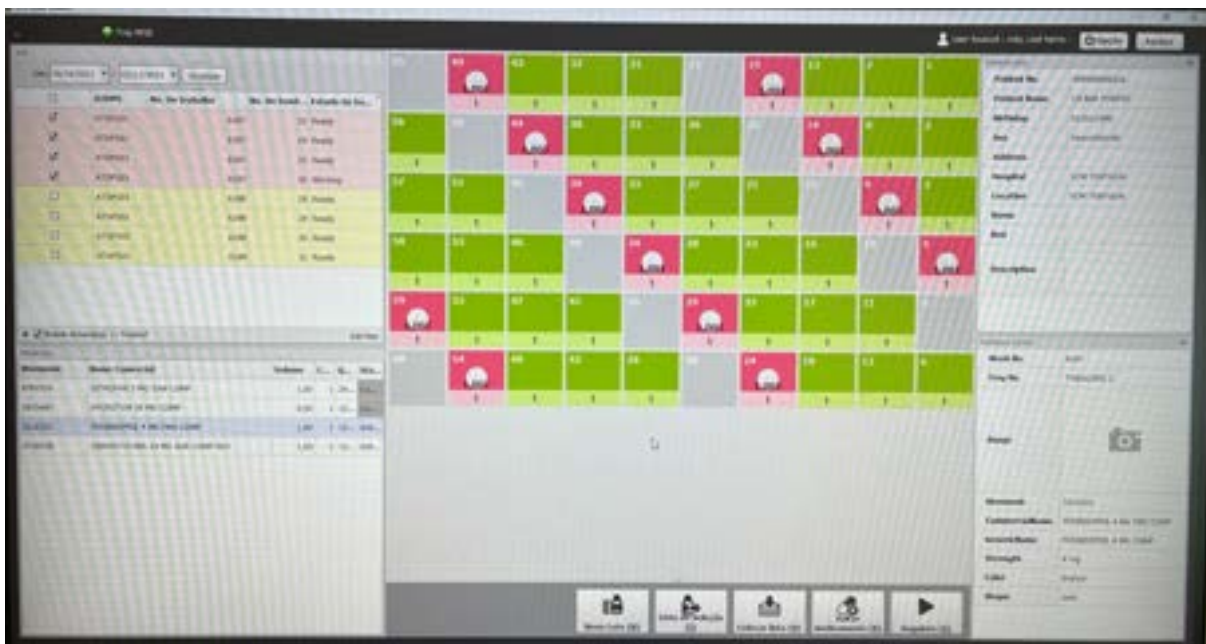


Figura 7 - Mapa com as posições em que deve-se colocar os respectivos medicamentos.



Figura 8 - Tabuleiro usado com os vários comprimidos nas suas posições.

8. Dispensa de Medicamentos

Após passar as primeiras semanas no BackOffice e na PIM, comecei a observar alguns atendimentos realizados pelos vários profissionais de saúde da FS. Durante esses atendimentos, foram-me explicados detalhadamente todos os passos que teria de efetuar

no Sifarma. Após essa fase comecei a atender alguns utentes com a supervisão e ajuda do Dr. Raúl Almeida. De maneira muito fluida e passado algum tempo acabei por conseguir de forma quase autónoma fazer a dispensa de medicamentos aos utentes e sempre que tinha alguma dúvida recorria aos profissionais que estavam presentes na farmácia.

As farmácias devem ter disponíveis para venda, no mínimo, três medicamentos com a mesma substância ativa, forma farmacêutica e dosagem, de entre os que correspondam aos cinco preços mais baixos de cada grupo homogêneo. No momento de dispensa, o farmacêutico, deve informar o doente sobre o medicamento comercializado que, cumprindo a prescrição, apresente o preço mais baixo.

A Portaria n.º 263/2023, de 17 de agosto, veio alterar a Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, que estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde. Nessa alteração que se tornou efetiva a partir do dia 16 de novembro de 2023, as farmácias apenas podem dispensar, no máximo, a quantidade de embalagens de medicamento para garantir o tratamento durante dois meses. Duas semanas antes de acabar esse período de tratamento, torna a ser possível dispensar mais embalagens desse exato medicamento (6). Na realidade da FS, ocorreram muitas situações em que havia erros na prescrição ou que não era possível determinar a quantidade necessária para garantir o tratamento pois os médicos não colocavam a posologia correta. Nesses casos a farmácia podia dispensar um máximo de duas embalagens, por linha de prescrição, ou de quatro embalagens, no caso das embalagens em dose unitária, por mês justificando com a opção “posologia incorreta de forma a cumprir com o tratamento”. Contudo as farmácias podem, em situações excecionais e mediante justificação, dispensar uma quantidade superior, nomeadamente nas situações de extravio ou perda de medicação ou ainda ausência prolongada do país. Nas receitas prescritas antes deste dia funcionam normalmente sem alterações.

Os medicamentos são classificados, quanto à dispensa ao público, em: MSRM e MNSRM. Os MSRM podem ainda ser classificados como: renovável; especial; restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (7).

8.1. Medicamentos sujeitos a receita médica

Os medicamentos que estão sujeitos a receita médica, são aqueles que podem constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; constituir um risco,

direto ou indireto, para a saúde, quando sejam utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; Conttenham substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; ou destinem-se a ser administrados por via parentérica. Os MSRM podem ser apresentados em três tipos de receita:

Receita médica renovável – MSRM que se destinem a determinadas doenças ou a tratamentos prolongados e possam, no respeito pela segurança da sua utilização, ser adquiridos mais de uma vez, sem necessidade de nova prescrição médica.

Receita médica especial – Estão sujeitos os medicamentos que preenchem uma das seguintes condições: Conttenham, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico; Possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; Conttenham uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior.

Receita médica restrita – Estão sujeitos os medicamentos cuja utilização deva ser reservada a certos meios especializados por se destinarem-se, designadamente: ao uso exclusivo hospitalar, devido às suas características farmacológicas, à sua novidade, ou por razões de saúde pública; uso em patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados com meios de diagnóstico adequados, ainda que a sua administração e o acompanhamento dos pacientes possam realizar-se fora desses meios; ou ao uso em doentes em tratamento ambulatorio, mas que a sua utilização pode causar efeitos adversos muito graves, requerendo por isso uma vigilância especial durante o período de tratamento. Os MSRM restrita que não sejam de uso exclusivo hospitalar podem ser vendidos nas farmácias de oficina em termos a definir por regulamento do INFARMED (8).

A prescrição de um medicamento inclui obrigatoriamente a respetiva DCI da substância ativa, a forma farmacêutica, a dosagem, a apresentação, a quantidade e a posologia.

8.1.1. Prescrição Eletrónica Desmaterializada

O máximo de embalagens de cada linha de prescrição depende se o medicamento se destina a tratamentos de curta/média duração ou de longa duração.

Tratamentos de curta/média duração:

- Cada linha só pode conter um medicamento, até 2 embalagens, com uma validade de 30 dias, a partir do dia seguinte da data de emissão da receita.
- No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento.
- Excepcionalmente, quando a posologia ou duração do tratamento o exigirem, o prescritor poderá efetuar prescrições com número de embalagens superior aos limites previstos nos pontos anteriores, mediante fundamentação médica e escolha de posologia ou ausência prolongada do país.

Tratamentos de longa duração:

- Cada linha pode conter o número de embalagens de medicamento necessário para garantir o tratamento durante 12 meses, a partir do dia seguinte da data de emissão da receita.
- O número de embalagens é calculado automaticamente para o período de 12 meses pelo software de prescrição tendo em conta a posologia selecionada (quantidade de medicamento e a frequência da administração). Caso o prescritor selecione uma duração do tratamento inferior a 12 meses, o software calcula a quantidade necessária de embalagens para o período em causa, mas a validade da receita mantém-se durante 12 meses.
- A farmácia apenas pode dispensar a quantidade de embalagens necessária para garantir o tratamento durante 2 meses, sendo este cálculo efetuado tendo em conta a posologia prescrita (9).

8.1.2. Prescrição eletrónica materializada

Tratamentos de curta/média duração

- Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento.

- No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento.
- A prescrição tem uma validade de 30 dias, a partir do dia seguinte da data de emissão da receita.

Tratamentos de longa duração:

- Esta prescrição pode ser renovável com uma validade de 12 meses, a partir do dia seguinte da data de emissão da receita. Pode existir até 3 vias, cada uma bem identificada com o número da via.
- Em cada via da receita renovável podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento.
- No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento.
- O número de embalagens é calculado automaticamente tal como para a prescrição eletrónica desmaterializada (9).

8.1.3. Prescrição Manual

Excecionalmente e nos casos previstos no artigo 8.º da Portaria n.º 224/2015, de 27 de julho, na sua redação atual, a prescrição pode ser feita por via manual. Para que o farmacêutico possa aceitar a receita manual e dispensar os medicamentos nela contidos, necessita de verificar os elementos identificados e ainda verificar se, no canto superior direito da receita, está assinalada a exceção legal:

- Falência informática;
- Inadaptação do prescriptor;
- Prescrição no domicílio;
- Até 40 receitas/mês.

No local de prescrição, deve constar a respetiva vinheta do local de prescrição, se aplicável. Nas unidades do SNS, se a prescrição se destinar a um doente pensionista

abrangido pelo regime especial, deverá ser aposta a vinheta de cor verde de identificação da unidade de saúde. Nos consultórios e/ou médicos particulares, o local deverá estar igualmente identificado, com o número do local de prescrição registado no Portal de Requisição de Vinhetas e Receitas mediante vinheta ou aposição do respetivo código.

A data de emissão da prescrição é de preenchimento obrigatório e a receita tem uma validade de 30 dias, a partir do dia seguinte dessa data.

Em cada receita podem ser prescritos até 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita. No máximo, podem ser prescritas 2 embalagens por medicamento. No caso dos medicamentos prescritos se apresentarem sob a forma de embalagem unitária podem ser prescritas até 4 embalagens do mesmo medicamento.

Deve ser verificada a existência dos dados do médico prescriptor, a aposição da respetiva vinheta e a assinatura. A assinatura é obrigatória e manuscrita. As receitas não podem conter rasuras, caligrafias diferentes e não podem ser prescritas com canetas diferentes ou a lápis, sendo motivos para a não participação das receitas.

No ato de dispensa deve-se introduzir o número de receita e de seguida inserir os medicamentos presentes na receita. No final da dispensa dos medicamentos prescritos em receita materializada ou em via manual, são impressos informaticamente os respetivos códigos identificadores no verso da receita e o utente ou o seu representante, deve assinar o verso da receita de forma legível para comprovar a dispensa efetuada, salvo se não souber ou não puder assinar. O farmacêutico também deverá assinar, carimbar, datar o verso da receita e guardá-la na farmácia.

8.2. Dispensa de substâncias estupefacientes ou psicotrópicas

No ato de dispensa de medicamentos contendo substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas a FS procede ao registo informático da identidade do utente ou do seu representante, nomeadamente o nome, data de nascimento, número e data do bilhete de identidade ou da carta de condução, ou o nome, número e data de validade do cartão de cidadão, ou, no caso de estrangeiros, do passaporte. Após a dispensa é impresso juntamente com a fatura um talão com os seguintes dados:

- Identificação da prescrição através do número de prescrição;
- Identificação da farmácia, nomeadamente o nome e número de conferência de faturas;

- Identificação do medicamento, nomeadamente o número de registo e a quantidade dispensada;
- Data de dispensa.

Este talão é guardado no balcão para ser futuramente conferido e arquivado.

No caso de uma prescrição eletrónica materializada ou manual, este tipo de medicamento tem de ser prescritos isoladamente numa receita do tipo RE (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo). Ainda durante o atendimento é necessário que o utente ou o seu representante assinem no verso das prescrições manuais ou materializadas e estas serem também guardadas. Se o utente não for capaz de assinar, o farmacêutico deverá mencionar isso no verso da receita (7).

8.3. Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade

Foi publicado em Diário da República o Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro, que criou um regime de dispensa em proximidade de medicamentos e outros produtos de saúde prescritos para ambulatório hospitalar. Este novo decreto vem aumentar a comodidade do utente e facilitar o seu acesso ao medicamento, assegurando a segurança e a intervenção profissional farmacêutica no processo. Os farmacêuticos dos serviços farmacêuticos hospitalares e das farmácias comunitárias devem registar a informação relevante no processo clínico do utente, para que fique acessível aos restantes profissionais de saúde que acompanham o doente (8).

Esta dispensa em proximidade deve ser sempre efetuada por um farmacêutico, ou sob a sua supervisão, podendo ocorrer em estabelecimentos do SNS com uma direção técnica farmacêutica ou em farmácia comunitárias. E foi na FS que tive também o primeiro contacto com este tipo de dispensa e os passos precisos para efetuar este serviço. Os medicamentos chegam a farmácia através de um distribuidor e cada embalagem tem a identificação do utente e um aviso caso necessite de ser acondicionado no frio. Quando o utente vem levantar o medicamento, retira-se a folha que vem dentro da embalagem (Anexo 2) e preenche-se com os dados do cartão de cidadão ou bilhete de identidade do respetivo utente. Para que a dispensa fique registada informaticamente, seleciona-se dispensa hospitalar no Sifarma e vai abrir um formulário semelhante ao da administração de vacinas e injetáveis (figuras 9 e 10), para que seja possível preencher com:

- Os dados do utente;

- Os dados do hospital que podem ser preenchidos manualmente ou automaticamente através da leitura do código de barras presente na folha;
- Os dados do produto – Designação, n.º de lote, quantidade e prazo de validade;
- Os dados de dispensa – Data e hora da dispensa, nome do farmacêutico e carteira profissional.

Após estes dados serem inseridos, é pedido ao utente uma assinatura na folha vinda do hospital e no final o farmacêutico também assina para que a folha possa ser arquivada na farmácia.

The screenshot shows the 'DISPENSA DE MEDICAMENTOS HOSPITALARES' form. It is divided into several sections:

- Dados do utente:** Includes fields for 'N.º de identificação', 'N.º de identificação', 'N.º de identificação', and 'N.º de identificação'.
- Dados do hospital:** Includes fields for 'Hospital de origem', 'Hospital de destino', and 'N.º de identificação hospitalar'.
- Dados do produto:** Includes fields for 'Designação', 'Quantidade e unidade', 'Lote', and 'Validade'.
- Dados de dispensa:** Includes fields for 'Data e hora da dispensa', 'Nome do farmacêutico', and 'Carteira profissional'.

 There are also several radio buttons and checkboxes for selection, and a 'VALIDAR' button at the bottom right.

Figura 9 - Formulário para o registo da dispensa de medicamentos hospitalares

This screenshot is a continuation of the form from Figure 9. It shows the 'Dados de dispensa' section in more detail, including:

- Fields for 'Data e hora da dispensa', 'Nome do farmacêutico', and 'Carteira profissional'.
- A section for 'Assinatura do utente' (User Signature) with a 'VALIDAR' button.
- A section for 'Assinatura do farmacêutico' (Pharmacist Signature) with a 'VALIDAR' button.

 The form also includes a 'VALIDAR' button at the bottom right.

Figura 10 - Formulário para o registo da dispensa de medicamentos hospitalares (continuação)

8.4. Dispensa de medicamentos manipulados

Um medicamento manipulado é definido por qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico.

Entende-se por fórmula magistral e preparado oficial, o medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita ou segundo indicações compendiais, respetivamente, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes (10).

Na FS não é muito frequente a preparação de medicamentos manipulados com a exceção de algumas pomadas e preparações para uso veterinário tendo em conta o meio onde se localiza a farmácia. No entanto, apresentaram-me um caso hipotético de uma vaselina salicilada a 2% prescrita a um utente e perguntaram-me quais os passos a serem seguidos para poder dispensar esse preparado ao utente.

Primeiramente o farmacêutico deve assegurar-se da qualidade e segurança do medicamento manipulado, devendo por isso consultar as “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar” presentes na Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho. Passando por ir à biblioteca farmácia e procurar no Formulário Galénico Português a monografia referente à pomada que queremos fazer. De seguida, deve-se tirar fotocópia à monografia, preencher os campos de acordo com as indicações do médico e seguir todos os passos indicados para preparar o manipulado. No final é importante verificar se o medicamento manipulado reúne todos os parâmetros inscritos na respetiva monografia. Para calcular o PVP final a FS tem um documento Excel onde preenchemos com os valores tendo em conta que o PVP dos medicamentos manipulados é composto por três etapas: o valor dos honorários, o valor das matérias-primas e o valor dos materiais de embalagem. No que respeita ao cálculo do valor dos honorários, multiplica-se o valor do fator F em função das formas farmacêuticas e quantidades preparadas, da complexidade e da exigência técnica e do tempo de preparação dos medicamentos manipulados em causa. Este fator é objeto de atualização anual na proporção do crescimento do índice de preços ao consumidor. Quanto ao cálculo do valor das matérias-primas e dos materiais de embalagem, o mesmo é determinado com base no respetivo valor de aquisição (11).

Após chegar ao valor final adiciona-se a tabela dos cálculos anteriores como imagem ao documento digitalizado com a monografia usada e assinada pelo diretor técnico, assim como o rótulo presente no medicamento manipulado, para a farmácia ficar com o registo guardado informaticamente.

8.4.1. Preparações extemporâneas

Ainda no contexto das preparações, tive oportunidade de preparar diversas preparações extemporâneas sendo que as mais comuns foram as suspensões orais de antibiótico (Clavamox[®], Zitromax[®]) que estão na sua forma farmacêutica sólida e que no ato da dispensa são preparados consoante as instruções na embalagem ou folheto informativo. Este tipo de preparações existe pelo facto de as formas farmacêuticas líquidas terem uma menor estabilidade ao longo do tempo comparado com as formas sólidas, tanto em pó como em granulado.

O processo consiste nos seguintes passos:

- Agitar vigorosamente o frasco para soltar o pó do fundo e das paredes do frasco;
- Adicionar a quantidade de água purificada necessária tendo em conta a marca presente no frasco ou o instrumento fornecido para medição no caso do Clavamox[®] e Zitromax[®] respetivamente;
- Agitar novamente o frasco para que seja possível obter uma suspensão homogénea e isenta de aglomerados.

No caso do Zitromax[®] tem de se ter o cuidado de colocar o adaptador de seringa na abertura do frasco e verificar se este se fecha corretamente.

No ato da dispensa aconselhar o utente a manter a suspensão no frigorífico, agitar muito bem antes de administrar e explicar qual a posologia indicada pelo médico.

9. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM são medicamentos que não preenchem qualquer das condições que os tornam em MSRM. Estes medicamentos são usados com objetivo de tratar um problema de saúde considerado como uma afeção menor, entendido como problema de saúde de carácter não grave, autolimitado, de curta duração, que não apresente relação com manifestações clínicas de outros problemas de saúde do utente, após avaliação clínica pelo farmacêutico.

Dentro dos MNSRM existe uma subcategoria dos MNSRM-EF, são medicamentos que embora possam ser dispensados sem prescrição médica, a respetiva dispensa é condicionada a intervenção do farmacêutico e aplicação de protocolos de dispensa (12).

A lista dos MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa podem ser consultados no site do INFARMED.

No período do meu estágio na FS pude assistir a diversos aconselhamentos farmacêuticos e a fazer várias dispensas de MNSRM. Perante a vasta escolha de MNSRM na farmácia para a mesma situação clínica fui percebendo que estabelecer uma adequada comunicação com o utente é muito importante para que possamos recolher informação, como:

- Motivo da ida à farmácia;
- Sintomas apresentados;
- Duração dos sintomas;
- Outros problemas de saúde;
- Expectativas face ao tratamento ou terapêutica;
- Medicação que o utente já toma.

Como muitos dos utentes da FS eram regulares, conseguia-se perceber facilmente se havia algum tipo de interação medicamentosa que tínhamos de ter em atenção ao aconselhar um MNSRM.

O farmacêutico também deve promover medidas de tratamento não farmacológico, distinguir e referenciar a um profissional de saúde especializado as situações que precisem de observação médica e ainda fornecer informações como o modo de utilização, precauções de utilização, posologia, possíveis efeitos adversos passíveis de ocorrer.

Durante todo o estágio sempre que tinha dúvidas em como e o que aconselhar em certas patologias tive sempre apoio dos profissionais de saúde da farmácia que me indicavam quais as possibilidades para uma indicação/aconselhamento segura e eficaz ao doente. As situações com que mais me deparei, foram utentes com sintomas gripais e de constipação, tais como: dor de garganta; tosse; congestão e corrimento nasal; dores musculares; dores de cabeça; cansaço, fraqueza e febre. Passo a citar alguns dos casos clínicos que presenciei na FS e que considero revelantes para este relatório.

Caso 1

Senhora MC de 55 anos chega a farmácia, aflita e cheia erupções cutâneas na parte superior do corpo. Disse que tinha ido a médica nesse mesmo dia e queria levar o que tinha na receita. Pelo que estava na receita, apercebi-me que a causa da erupção era de

origem alérgica pois estava prescrito cetirizina 10mg em comprimidos. A utente como queria algo que fizesse efeito imediato “uma pomada ou creme”. Aconselhei dentro de vários cremes, pomadas e géis:

- Vittopic® gel 30 g (figura 11) – MNSRM contendo maleato de dimetindeno e que se encontra indicado para picadas de insetos, queimaduras de 1º grau, incluindo as solares. Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite (13).



Figura 11 - Embalagem Vittopic® gel 30 g

Mecanismo de ação – O maleato de dimetindeno é um antagonista dos recetores H1 da histamina. Apresenta uma elevada afinidade para estes recetores. Reduz consideravelmente a permeabilidade dos capilares associada a reações de hipersensibilidade imediata. Quando aplicado topicamente o maleato de dimetindeno apresenta também propriedades anestésicas locais. É eficaz contra o prurido de várias origens e alivia rapidamente o prurido e a irritação. A base em gel facilita a penetração da substância ativa na pele (14).

Caso 2

BT do sexo feminino deslocou-se à farmácia para aviar os seus medicamentos e os medicamentos de um familiar do sexo masculino que precisa de apoio constante para fazer as suas tarefas diárias. No início do atendimento começou por explicar que o senhor começou a ficar com a glândula do pénis mais inchada e vermelha. Após ver as receitas, reparei que já existia medicação prescrita pelo médico, a utente disse que o senhor já fazia essa medicação há alguns meses, mas parece que não era muito eficaz. Mencionou que já aplicou Ovestin®, o qual não é indicado para o uso em homens pois este medicamento tem estriol, uma hormona feminina. A estudante doente aconselhou-se a parar administração desse creme e a doente perguntou se não havia um outro creme que podia melhorar sinais e sintomas. Deste modo, foi-lhe dito que podia levar um antifúngico Candiset®. E também foi-lhe aconselhado um produto de higiene íntima para usar todos os dias antes de aplicar o antifúngico e foi-lhe recomendado usar um probiótico para ajudar a reestabelecer a flora bacteriana e promover o sistema

imunitário. A utente aceitou levar o creme antifúngico e o produto de higiene íntima e rejeitou o probiótico por questões económicas.



Figura 12 - Embalagem de Candiset®

Candiset® (figura 12) – O clotrimazol é um antifúngico (utilizado para tratar infeções produzidas por fungos).

Modo de administração – uma dose do medicamento utilizando o aplicador vaginal ou neste caso sem o aplicador (5 g), uma vez por dia de preferência de noite, antes de se deitar, durante 3 dias consecutivos (14-15).

Mecanismo de ação – O clotrimazol atua principalmente danificando a barreira de permeabilidade na membrana celular dos fungos. O clotrimazol causa inibição da biossíntese de ergosterol, um constituinte essencial das membranas celulares dos fungos. Se a síntese de ergosterol é total ou parcialmente inibida, a célula não é capaz de construir uma membrana celular intacta e funcional (16).

Caso 3

A utente MR dirigiu-se à farmácia pedindo alguns MNSRM para sintomas gripais e no final perguntou se havia alguma opção de paracetamol para a sua filha de 13 anos que não gosta de xaropes, nem granulados para dissolver em água e nem consegue engolir comprimidos. Como existe diversas formas farmacêuticas para o mesmo fármaco com diferentes nomes comerciais, pedi auxílio a equipa da farmácia explicando o caso. Chegou-se à conclusão de que o Ben-u-ron® Direct 500 mg granulado era a melhor opção tendo em conta todos os fatores.



Figura 13 - Embalagem de Ben-u-ron® Direct 500 mg granulado

O Ben-u-ron® Direct 500 mg granulado (figura 13) é um medicamento aconselhado na sintomatologia associada a estados gripais, febre (com duração inferior a 3 dias), reações hiperérgicas à vacinação e dores ligeiras a moderadas (dentes, ouvidos, menstruais, traumáticas, musculares e articulares).

Para a idade da filha da utente a administração pode ser repetida a intervalos de 6 a 8 horas, no máximo 4 saquetas diárias (17).

10. Suplementos alimentares, produtos naturais e fitoterapia

Os suplementos alimentares de acordo com o Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho, são “géneros alimentícios que se destinam a complementar ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de nutrientes ou outras substâncias com efeito nutricional ou fisiológico, comercializadas em forma doseada e que se destinam a ser tomados em unidades de medida de quantidade reduzida”. Os suplementos, não sendo medicamentos, não podem alegar propriedades profiláticas, de prevenção ou cura de doenças, nem fazer referência a essas propriedades (18).

Caso 4

O senhor PM dirigiu-se a farmácia para levantar a medicação para a sua mãe. No final do atendimento o senhor refere que a sua mãe estava com dificuldades adormecer, mas quando consegue adormecer tem um sono profundo e completo. Neste sentido perguntou se havia algum produto que pudesse ajudar a senhora adormecer mais rapidamente.

Após ver o histórico de medicação da senhora e fazer algumas perguntas para despistar outro problema de saúde ou outros sintomas, as possíveis opções para aconselhar seria algum produto que contivesse melatonina ou valeriana na sua composição. Como na farmácia havia diversas opções, quer na sua forma farmacêutica como na composição, optei por um suplemento alimentar que tinha melatonina e vitamina B6, o DormiNatur® Gomas (figura 14).



Figura 14- Embalagem de DormiNatur® Gomas

Mecanismo de ação – A melatonina é uma substância que é produzida naturalmente no nosso corpo e atua sobre os recetores do relógio biológico interno, regula vários ritmos circadianos, incluindo o ciclo sono/vigília, e tem também um efeito direto na facilitação do sono.

Posologia – Uma goma por dia, 30 minutos antes de ir para a cama (19).

Durante a dispensa o farmacêutico deve estar especialmente atento à medicação habitual do utente, de modo a evitar possíveis interações. A maioria dos casos que procuravam um suplemento durante o estágio era sobretudo ajudar na indução do sono; para o cansaço físico/psicológico; para problemas circulatórios como é o caso das varizes e ainda problemas gastrointestinais, principalmente azia e enfartamento.

11. Medicamentos e produtos veterinários

Medicamento veterinário é qualquer substância ou associação de substâncias que satisfaça, pelo menos, uma das seguintes condições (20):

- É apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais;

- Destina-se a ser utilizada nos animais ou a ser-lhes administrada com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ao exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica;
- Destina-se a ser utilizada em animais para fazer um diagnóstico médico;
- Destina-se a ser utilizada para a eutanásia de animais;

Na FS a dispensa de medicamentos veterinários é uma prática bastante comum, principalmente dos que dizem respeito a animais de estimação, como cães e gatos. O tipo de produtos que mais dispensei foram desparasitantes externos e internos (comprimidos, suspensões orais, pastas orais e injetáveis) principalmente para cães, gatos, aves e outros animais de gado. Aquando dispensa de um desparasitante interno é muito importante o farmacêutico ter acesso a uma receita médica e questionar o tipo de animal, o seu peso, idade e o modo de administração preferencial.

Caso 5

O utente FR dirigiu-se à farmácia preocupado com o seu porquinho-da-índia. Disse que o animal estava com uma irritação e espécie de “bolhas pequenas e vermelhas” nas orelhas e por devido a esses sinais perguntou, se havia ao medicamento que pudesse ajudar. Após ver as possíveis causas foi aconselhado a usar:



Figura 15 - Embalagem Acarene® Spray

Acarene® Spray (figura 15) – solução ectoparasiticida para uso tópico, para pombos, papagaios e outros psitacídeos, aves canoras e ornamentais e coelhos de companhia. Nos coelhos de companhia é utilizado na profilaxia de infeções parasitárias causadas por ectoparasitas e tratamento da sarna das orelhas causada por *Psoroptes cunicoli*,

infestações por *Cheyletiella parasitovorax*, *Sarcoptes scabini*, *Demodex cunicoli* e pulgas.

Modo de administração – Aplicação tópica sobre o pêlo. Administrar 3 aplicações de 5 segundos cada. Recomenda-se que se administre o produto contra o pêlo (no sentido oposto ao do pêlo). Como profilaxia, recomenda-se a repetição da administração a cada 15-20 dias (21).

12. Produtos de Dermofarmácia, cosmética e higiene

Um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” (22).

Na FS podemos encontrar uma grande variedade de produtos cosméticos com todo o tipo de formulações e marcas que estão expostos de maneira bem visível e organizada para os utentes. Na parte da cosmética temos algumas grandes marcas (La Roche-Posay®, Eucerin®, Barral®, ISDIN®, Avene®, Papillon®) com várias gamas de produtos para os mais diferentes tipos pele e afeções. Nos produtos de higiene oral temos as pastas dentífricas (Vitis®, Elgydium®, Parodontax®) e os colutórios (Eludril®, Parodontax®, Bexident®, Tantum®). Também existe uma área de higiene íntima com produtos para diferentes efeitos, género e faixa etária (Saforelle®, Barral íntimo®, Eucerin®). Uma área que notei que era muito procurada era a secção de produtos capilares, quer seja para queda de cabelo, caspa/infeções fúngicas (Nizoral®, Dercos®, Tedol®) e também champôs/soluções para o tratamento contra piolhos (Paranix®, Puresentiel®).

O aconselhamento neste tipo de produtos é muito importante e é fulcral saber identificar bem os problemas que utente nos apresenta e por estas razões foi mais difícil ao início fazer um bom aconselhamento sem ter alguma ajuda da parte dos meus colegas da farmácia.

13. Dispositivos médicos

Dispositivo médico é qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios (23).

No estágio pude realizar algumas dispensas de dispositivos médicos, nomeadamente: testes de gravidez; termômetros; sacos coletores de urina e respectivos adaptadores; pulsos, meias e joelheiras elásticas para fins médicos ou descanso; compressas esterilizadas e não esterilizadas; sacos e adaptadores para utentes ostomizados. Também dispensei ponteiras para canadianas, material auxiliar para a mobilidade e para as suas tarefas de higiene diárias como bancos de banho, visto que, uma grande percentagem de utentes era idosa.

14. Processamento do receituário e faturação mensal do receituário

A conferência das receitas envolve a identificação de possíveis erros que possam ter ocorrido durante a dispensa da prescrição médica. Se algum erro for encontrado, o farmacêutico deve corrigi-lo e, se necessário, contatar o médico ou o utente.

Após a verificação das receitas médicas, elas são organizadas de acordo com os diferentes sistemas de participação e agrupadas em lotes. Cada lote deve conter obrigatoriamente trinta receitas, exceto o último lote do mês ou em casos de subsistemas de saúde com um número reduzido de receitas. As receitas são então inseridas no sistema de informação da farmácia, e é emitido o Verbete de Identificação do Lote, que deve ser assinado, carimbado, datado e anexado ao lote correspondente (24).

A farmácia tem de enviar pela via indicada no Manual de Relacionamento de Farmácias, ao Centro de Conferência de Faturas, até ao dia 10 do mês seguinte, os seguintes documentos:

- As receitas médicas, manuais ou materializadas, onde estão prescritos os medicamentos comparticipados dispensados a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos;
- A informação de prestação decorrente da prescrição desmaterializada, de acordo com o definido no Manual de Relacionamento de Farmácias;
- A fatura eletrónica mensal correspondente ao valor da comparticipação do Estado no PVP dos medicamentos dispensados, independentemente do suporte da receita, a beneficiários do SNS ou de subsistemas públicos;
- As notas de débito ou notas de crédito no caso de retificação de erros detetados em faturas anteriormente emitidas – estas já são feitas de forma eletrónica (25).

Se os medicamentos forem comparticipados por outra entidade distinta do SNS (Caixa Geral de Depósitos, Savida, Multicare, etc), a documentação terá de ser enviada para a Associação Nacional de Farmácias (ANF). A ANF terá como encargo a distribuição dos lotes pelos diversos subsistemas de saúde responsáveis pela comparticipação.

15. Valormed

A Valormed é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso e de prazo de origem doméstica produzidos pelos consumidores finais e recolhidos através de farmácias comunitárias e locais de venda de MNSRM aderentes. A intervenção da Valormed estende-se a todo o território continental e ilhas (26).

Na FS desde início que tive o contacto com o processo que é necessário efetuar para que os resíduos possam ser recolhidos devido ao grande número de resíduos que é provocado pela PIM em larga escala. A primeira etapa consiste em pedir os caixotes Valormed ao distribuidor que neste caso era a Empifarma e após um caixote chegar ao limite de capacidade, acondiciona-se e faz-se o pedido de recolha ao distribuidor através do Sifarma. Cola-se o comprovativo que é impresso e assinado pelo farmacêutico no topo do caixote e por fim coloca-se o caixote na área de chegada de encomendas para que a distribuidora faça a recolha.

16. Formações

Nos meses que estive na FS pude ter acesso a várias sessões de formação. Essas sessões tanto podiam ser ao balcão, feitas por delegados comerciais para apresentar algum produto novo das marcas e das indústrias farmacêuticas, feito no gabinete com mais privacidade e uma gama mais extensa de produtos da mesma marca ou então pode ser feita em eventos fora da farmácia como por exemplo a formação da Pharma Nord® a que tive oportunidade de marcar presença em nome da FS para aprender mais sobre a gama de suplementos alimentares. Esta formação permitiu-me conhecer com detalhe alguns modos de funcionamento dos suplementos, a quem aconselhar e as várias posologias recomendadas, o que sem dúvida fez a diferença na minha confiança no aconselhamento a alguns utentes que chegavam a farmácia à procura de suplementação pelas mais variadas razões.

Também dentro deste tema, tive a oportunidade de ir a alguns eventos/jantares realizados por alguns laboratórios/indústrias farmacêuticas com o intuito de dar principalmente formação sobre alguns produtos e convívio entre colaboradores do grupo da FS bem como de outras farmácias. Isto permitiu-me conhecer um pouco melhor as diferentes realidades que se vive nas várias farmácias e perceber algumas dinâmicas/relações existentes.

17. Conclusão

O estágio curricular na FS foi o meu primeiro contacto com a farmácia comunitária e por essa razão havia algum receio em alguns aspetos, mas fui com uma mente aberta e pronto para aprender o máximo possível. Ao longo deste período os profissionais da farmácia mostraram-se sempre disponíveis para me ensinar a realizar as várias tarefas diárias. O ambiente de interajuda vivido na equipa desta farmácia permitiu-me ganhar ao longo do tempo uma maior confiança no atendimento e aconselhamento aos utentes.

Esta experiência concedeu-me novas competências para o meu futuro enquanto farmacêutico, mas também me permitiu evoluir como pessoa pois houve situações mais desafiantes que necessitavam de um esforço acrescido quer a nível de organização, quer a nível das diferentes abordagens necessárias entre farmacêutico-utente.

Em suma, este período de estágio permitiu-me conhecer muitas das realidades que o farmacêutico comunitário está exposto diariamente e que o obriga a estar sempre o mais atualizado cientificamente possível para aconselhar o utente da melhor forma e sempre em segurança.

18. Bibliografia

1. Ordem dos farmacêuticos. A Farmácia Comunitária. [Acedido em 30 outubro 2023]; Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. Farmacia Santa Ana. [Acedido em 30 de outubro de 2023]; Disponível em: <https://www.farmaciasantana.com.pt/>
3. Direção geral de saúde. Norma n.º 002/2011. Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Acedido em 1 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf>
4. INFARMED, I.P. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento. [Acedido em 3 de janeiro de 2024]. (<https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/Estatuto+do+Medicamento/1dc6ada4-f002-4a12-ab8d-ebaba772068e?version=1.1>)
5. Direção geral de saúde. Norma n.º 007/2023. Vacinação contra a COVID-19 Vacina Comirnaty Omicron XBB.1.5®. [Acedido em 3 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/norma-0072023-de-28092023-vacinacao-contr-a-covid-19-vacina-comirnaty-omicron-xbb15-pdf.aspx>
6. Ordem dos farmacêuticos. Vacinação sazonal contra a gripe e a COVID-19. [Acedido em 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/vacinacao-sazonal-contr-a-gripe-e-a-covid-19/>
7. Diário da república. Regras de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde e define as obrigações de informação a prestar aos utentes. [Acedido em 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2015-74448401?ts=1708346907306>
8. Ordem dos farmacêuticos. Novo serviço farmacêutico de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade. [Acedido em 19 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/novo-servico-farmaceutico-de-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-em-proximidade/>
9. INFARMED. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde [Acedido em 14 de abril de 2024]; Disponível em:

https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28dodbob7872

10. INFARMED, I.P. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. “Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”. [Acedido em 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a
11. Diário da república. Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho. Regime jurídico a que devem obedecer a preparação e dispensa de medicamentos manipulados. [Acedido em 30 de janeiro de 2024]. Disponível em: <https://files.diariodarepublica.pt/1s/2004/07/153b00/40164017.pdf>
12. INFARMED, I.P. Perguntas frequentes sobre MNSRM-EF. [Acedido em 12 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Quest%C3%B5es+Frequentes+sobre+Medicamentos+de+dispensa+exclusiva+em+farm%C3%A1cia.pdf/18997b7e-b015-47e3-bc3a-4ad0f6d1e241?version=1.0>
13. Faes Farma. Vittopic. [Acedido em 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://faesfarma.pt/produtos/vittopic/>
14. Índice EU. Mecanismo de ação Vittopic. [Acedido em 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/dimetindeno/informacao-geral>
15. Candiset. Folheto informativo. [Acedido em 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://candiset.pt/wp-content/themes/candiset/pdfs/folheto-informativo-candiset-3-dias.pdf>
16. Índice. Mecanismo de ação Clotrimazol. [Acedido em 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/clotrimazol/informacao-geral>
17. Ben-u-ron Direct 500mg. [Acedido em 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://ben-u-ron.pt/ben-u-ron-500mg-uma-gama-variada-adaptada-as-diferentes-situacoes/>

18. DGAV. Legislação Suplementos Alimentares. [Acedido em 8 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/>
19. DormiNatur. [Acedido em 8 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.dormidina.pt/product/dorminatur-melatonina-gomas/>
20. DGAV. Medicamentos veterinários. Acedido em 12 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.dgav.pt/medicamentos/conteudo/medicamentos-veterinarios/>
21. Zoopan. Acarene Spray. [Acedido em 29 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.zoopan.com/pt/produto/203/acarene-spray-solucao-para-pombos-papagaios-e-outros-psitacideos-aves-canoras-e-ornamentais-e-coelhos-de-companhia>
22. INFARMED I.P. Legislação Cosméticos. [Acedido em 12 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
23. INFARMED I.P. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respectivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de Setembro. [Acedido em 12 de fevereiro de 2024]; Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1076625/122-A_DL_145_2009_2ALT.pdf
24. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. [Acedido em 12 de fevereiro de 2024]; Disponível em: https://ccmsns.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/03/Manual-de-Relacionamento-de-Farm%C3%A1cias_v1.18.pdf
25. Diário da República. Portaria n.º 223/2015. Regula o procedimento de pagamento da comparticipação do Estado no preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos dispensados a beneficiários do Serviço Nacional de Saúde (SNS). [Acedido em 12 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/legislacao-consolidada/portaria/2015-72816114>
26. VALORMED. [Acedido em 12 de fevereiro de 2024]; Disponível em: <https://valormed.pt/quem-somos/>

Anexo 1

FARMACIA SANTA ANA
União de Facto, Unipessoal, Lda
R. José Inácio Castelo Branco Nº70
3090-803 SANTANA FIG
507399870 NIF: 507399870
Dra. M^o Inácia Chaves Teles Grilo
Tel.: 233920306 (Chamada p/ a rede fixa)
Capital Soc.: 5.000,00 Euros

VACINAÇÃO CONTRA GRIPE E COVID - 19 - 2024
Farmacêutica prévia à administração

Confirmo que me foram dadas informações sobre a vacina que me foi administrada.

2103 Marques
243

CARTÃO UTENTE Nº: [REDACTED]
CONTACTO: _____
CONTACTO: _____

Compreendo os benefícios e as contraindicações a que estou sujeito e quais as condições de utilização.

1. Está doente hoje?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
2. Tem um ou mais dos seguintes sintomas: tosse, febre, dificuldade respiratória ou alterações do paladar ou do olfato?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
3. Teve contacto com um caso confirmado de COVID-19 recentemente?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
4. Recebeu alguma vacina nas últimas 2 semanas?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
5. Teve, anteriormente, alguma reação alérgica grave (reação anafilática/edema da glote) a uma vacina?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
6. Tem doenças da coagulação?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
7. Toma anticoagulantes?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
8. Tem alguma doença que afete a imunidade?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
9. Fez algum transplante recentemente (nos últimos 3 a 6 meses)?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
10. Fez corticoides, quimioterapia ou radioterapia; terapêutica imunossupressora, nos últimos 3 meses?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
11. Foi-lhe diagnosticada miocardite/pericardite após uma dose desta vacina ou de infeção por SARS-CoV-2?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe
Contraindicações	
12. Teve, anteriormente, reação adversa grave (anafilática) a uma dose anterior desta vacina ou a algum dos seus componentes?	<input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim. <input type="checkbox"/> Não sabe

Declaro que:

- As informações que prestei são verdadeiras.
- Fui aconselhado a permanecer na farmácia por 30 minutos após a administração do medicamento.

ASSINATURA: [REDACTED] DATA: 28/10/2023

A PREENCHER PELO FARMACÊUTICO



VACINA*: Fluorix+ LOTE*: AFLBA79CAB VALIDADE: 05/24 ✓
VIA DE ADMINISTRAÇÃO*: IM SC LOCAL ANATÓMICO: 3D

VACINA*: CominTy LOTE*: HH1301 VALIDADE: 1/25 ✓
VIA DE ADMINISTRAÇÃO*: IM SC LOCAL ANATÓMICO: BE

ADMINISTRAÇÃO REALIZADA POR*: FARMACÊUTICO ENFERMEIRO CP-
ASSINATURA: _____ DATA: _____

* Registo obrigatório nos termos da Deliberação n.º 139/CO/2010, do INFARMED L.P., n.º 6.


Anexo 2

 **Informação Farmacoterapêutica**
Serviços Farmacêuticos C.H.U.C. E.P.E. 
Director: Dr. José Feio

Pág. 1 / 1
Data: 2023/10/30 11:49:36

Exmo(a) Sr(a):

Local Prescrição: 20052 - HG-C. NEFROLOGIA
Médico Prescritor: Nuno Miguel Afonso Coelho Oliveira
Contacto telefónico dos Serviços Farmacêuticos: 239 400405 (Horário: 9h:30 às 12h, 14h às 15h)


* 1 5 0 5 0 2 6 2 *

11h		
1 Solução	Qtd. Fornecida	4

Plano Terapêutico:
Darbeopetina alfa 20 µg/0.5 ml Sol inj Ser 0.5 ml IV SC ; Como tomar: A cada 15 dias, a partir de 23-05-2023

Custo Total Cedência: 38.16 Euros Total a Pagar: 0 Euros

Informações gerais
Se tomar medicamentos não deve ingerir bebidas alcoólicas. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome sempre os medicamentos de acordo com as instruções do seu médico ou do seu farmacêutico. Caso tenha dúvidas sobre a utilização dos medicamentos, fale sempre com o seu médico ou com o seu farmacêutico.

Termo de Responsabilidade
Eu, portador do C.C.B.I nº , pelo presente declaro ter recebido toda a informação relevante ao uso e à conservação do(s) medicamento(s) que compõe(m) o meu tratamento responsabilizando-me pela boa utilização do medicamento e por garantir que os mesmos são transportados e armazenados no domicílio de forma a garantir as condições de conservação que me foram indicadas. Responsabilizo-me também por qualquer extravio ou dano causado à medicação enquanto esta estiver ao meu cuidado.

Lote 1158933B 113656350
Data: 11/25

Atenção:
Data da próxima Cons. médica: 09-01-2024
Data prevista próxima Cons. farmacêutica: 09-01-2024

Farmacêutico Responsável: Entregue Por:
2023-10-30 SABEL CAMPELO Data: _____ Mec:

Recebido Por:
Próprio
 C/ Autorização