



**Desenvolvimento e otimização de  
nanoemulsões catiónicas  
Experiência profissionalizante na vertente de  
Investigação, Farmácia Comunitária e Hospitalar**

**Rita Pais Bulha**

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em  
**Ciências Farmacêuticas**  
(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Adriana Oliveira dos Santos  
Coorientadora: Prof. Doutora Fani Pereira de Sousa

**dezembro de 2021**



# Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à professora Fani Sousa e à Professora Adriana Santos por todo o apoio, disponibilidade, empenho e completo à vontade, que me proporcionaram durante o desenvolvimento deste projeto experimental. Com elas aprendi e adquiri imensos conhecimentos na área de investigação, pude também crescer como pessoa, mas principalmente como membro da sociedade pela cooperação entre uma excelente equipa de investigadores, tendo sempre em mente que a força de vontade e dedicação nos podem levar mais longe.

Em segundo lugar, queria agradecer à Ana Roque e Maria Gomes, as minhas companheiras de laboratório, pela ajuda incansável, paciência e pela presença nos momentos que mais precisei de auxílio e ensinamentos de última hora.

O trabalho foi financiado por verbas do financiamento base (UIDB/00709/2020) e do financiamento programático (UIDP/00709/2020) do Centro de Investigação em Ciências da Saúde na Universidade da Beira Interior, com fundos nacionais inscritos no orçamento da Fundação para a Ciência e a Tecnologia.

De seguida, quero agradecer a toda a equipa da Farmácia Sant'Ana e aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira por me terem integrado e dado a conhecer a realidade da profissão farmacêutica. Agradeço do fundo do coração a sua amabilidade e todos os ensinamentos e conhecimentos partilhados comigo.

Agradeço ainda aos meus melhores amigos, Micaela, Mariana e João por me terem sempre apoiado, nos bons e maus momentos, e motivado para seguir sempre em frente e de cabeça erguida. E, também, por me distraírem com jogos e passeios quando era preciso.

Por último, mas não menos importante, quero agradecer aos meus pais e irmão por serem a melhor família do mundo e me apoiarem em tudo o que faço, por todos os sacrifícios que fizeram e fazem para me proporcionar o melhor, pelos seus abraços que me enchem a alma e o amor profundo que partilhamos. Nada disto seria possível sem a sua presença forte e inderrotável durante toda a minha vida. Muito obrigada, também ao resto da minha família incrível, sou uma sortuda!

A todos que fizeram parte desta minha caminhada, um grande obrigada!



## Resumo

O presente relatório foi realizado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior. O relatório é constituído por 3 capítulos: o primeiro diz respeito à componente de investigação e os restantes descrevem a experiência profissionalizante na área de Farmácia Comunitária e Hospitalar.

O capítulo I é referente à componente de investigação levada a cabo no Centro de Investigação em Ciências da Saúde na Universidade da Beira Interior. O trabalho de investigação iniciou-se pelo estudo da capacidade de formulações, desenvolvidas com base em trabalhos anteriores, encapsularem e mediar a transfeção eficaz de siRNA em células HeLa. Seguiu-se um estudo das características de diâmetro hidrodinâmico e potencial zeta de formulações semelhantes às anteriores, tendo em vista o seu uso para fármacos lipofílicos e promoção da mucoadesão. Avaliou-se posteriormente o perfil citotóxico das nanoemulsões mais promissoras. Os resultados obtidos demonstram uma necessidade de otimização da formulação para promover a sua eficácia no encapsulamento de siRNA e no silenciamento da expressão de genes. No entanto, identificou-se um intervalo de concentrações de lípido catiónico que não aumentam a citotoxicidade da nanoemulsão e que apresentam características promissoras para um bom desempenho, se administrada por via intranasal.

Os capítulos II e III relatam a experiência, os conhecimentos e as aptidões adquiridas na Farmácia Sant’Ana e no Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, respetivamente. Estes retratam o papel fundamental do farmacêutico na promoção do bom uso dos medicamentos e no desempenho das suas funções em dois ambientes distintos, mas igualmente importantes. O capítulo II foca principalmente o circuito do medicamento e todas as atividades que nele se inserem: receção, aprovisionamento, armazenamento, distribuição, dispensa. O capítulo III realça as diversas áreas hospitalares onde um farmacêutico exerce a sua atividade: setor de Dose Unitária, Ambulatório, Aquisição e Logística e Farmacotecnia. Esta experiência permitiu-me adquirir novas competências e conhecer as diferentes responsabilidades, funções por mim desempenhadas em cada área de atividade farmacêutica.

## **Palavras-chave**

Nanoemulsões catiónicas; siRNA; Transfeção; Via intranasal; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar

# Abstract

This report was made within the scope of the curricular unit "Internship" of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences of the University of Beira Interior. The report consists of 3 chapters, where the first chapter concerns the component of scientific research and the others describe the professionalizing experience in the area of Community and Hospital Pharmacy.

Chapter I refers to the research work carried out at the Health Sciences Research Center at the University of Beira Interior. The research work began by studying the ability of formulations, developed based in previous work, to encapsulate and mediate effective siRNA transfection in HeLa cells. This was followed by a study of the hydrodynamic diameter characteristics and zeta potential of similar formulations as mentioned above, with a view to their use with lipophilic drugs and promoting mucoadhesion. The cytotoxic profile of the most promising nanoemulsions was subsequently evaluated. The results obtained demonstrate a need for optimization of the formulation to promote its efficacy in siRNA encapsulation and gene expression silencing. However, a range of concentrations was identified that do not increase the cytotoxicity of the nanoemulsion and show promising characteristics for good performance if administered intranasally.

Chapters II and III report the experience, knowledge, and skills acquired at Farmácia Sant'Ana and Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, respectively. These portray the fundamental role of the pharmacist in promoting the good use of drugs and performing their functions in two distinct but equally important environments. Chapter II focuses mainly on the drug circuit and all the activities that are part of it: reception, stock management, storage, distribution, and dispensing. Chapter III highlights the different hospital areas where a pharmacist works: Unitary Dose distribution, Ambulatory, Acquisition and Logistics, and Cytotoxic and compound medicine preparation. This experience allowed me to acquire new skills and learn about the different responsibilities, functions performed by me in each area of pharmaceutical activity.

## Keywords

Nanoemulsion; siRNA; Transfection; Intranasal administration; Community Pharmacy; Hospital Pharmacy



# Índice

## **Capítulo I - Desenvolvimento e otimização de nanoemulsões catiónicas .....1**

1.	Introdução .....	1
1.1.	Biofármacos – avanço tecnológico.....	2
1.1.1	siRNA e as suas vantagens e desvantagens terapêuticas .....	3
1.2.	A via intranasal na entrega de fármacos e biofármacos: vantagens e desvantagens .....	4
1.3.	O potencial das nanoemulsões catiónicas .....	5
1.3.1	O interesse das nanoemulsões catiónicas na promoção da transfeção .....	6
1.3.2	O interesse das nanoemulsões catiónicas na mucoadesão na cavidade intranasal .....	7
2.	Objetivos.....	7
3.	Materiais e Métodos .....	8
3.1.	Matérias-primas.....	8
3.2.	Preparação das Nanoemulsões.....	8
3.3.	Cultura celular.....	9
3.4.	Avaliação da capacidade de encapsulação e transfeção de siRNA .....	10
3.5.	Ensaio de redução da resazurina .....	11
3.6.	Medição do diâmetro hidrodinâmico, potencial zeta e índice de polidispersão .....	12
3.7.	Ensaio de viabilidade celular em fibroblastos (linha celular NHDF) .....	12
3.7.1	Análise Estatística .....	13
4.	Resultados e Discussão.....	13
4.1.	Nanoemulsões catiónicas na transfeção in vitro de siRNA .....	13
4.2.	Caracterização das formulações com vista ao seu uso na entrega de fármacos de baixo peso molecular .....	16
4.2.1	Tamanho hidrodinâmico e índice de polidispersão .....	17
4.2.2	Potencial Zeta .....	19
4.3.	Ensaio de viabilidade celular.....	21
5.	Conclusão e perspectivas de desenvolvimento futuro .....	23
6.	Referências .....	24

## **Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária..... 27**

1.	Introdução .....	27
2.	Caracterização e Organização da Farmácia Sant’Ana .....	27
2.1.	Localização .....	27
2.2.	Horário de funcionamento .....	27
2.3.	População .....	28
2.4.	Instalações e Equipamentos.....	28
2.4.1	Espaço Externo.....	28
2.4.2	Espaço Interno.....	29
2.5.	Recursos Humanos .....	31

3.	Informação e Documentação científica.....	32
4.	Aprovisionamento e armazenamento .....	32
4.1.	Seleção de fornecedores.....	32
4.2.	Elaboração de Encomendas .....	33
4.3.	Receção de Encomendas e armazenamento.....	34
4.4.	Devoluções.....	34
4.5.	Preços.....	35
4.6.	Gestão de Stocks .....	35
4.7.	Controlo de prazos de validade .....	36
4.8.	Controlo da temperatura e humidade.....	36
5.	Preparação de medicamentos.....	37
5.1.	Aquisição de matérias-primas.....	37
5.2.	Preparação de manipulados .....	38
5.3.	Cálculos do PVP .....	39
5.4.	Preparações extemporâneas.....	40
6.	Interação Farmacêutico-médico-utente.....	40
6.1.	Atendimento ao público .....	40
6.2.	Relações interprofissionais (equipas multidisciplinares).....	41
6.3.	Farmacovigilância .....	41
6.4.	Gestão de resíduos e sustentação ambiental .....	42
7.	Dispensa de Medicamentos.....	43
7.1.	Prescrições médicas .....	44
7.1.1	Tipos de receitas médicas .....	44
7.1.2	Validação e análise de prescrições médicas .....	44
7.2.	Medicamentos sujeitos a receita médica .....	46
7.3.	Medicamentos sujeitos a receita médica especial psicotrópicos e estupefacientes .....	46
7.4.	Medicamentos não sujeitos a receita médica .....	47
7.5.	Regimes de comparticipação.....	48
8.	Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	49
8.1.	Dermocosmética .....	49
8.2.	Fitoterapia e Suplementos alimentares .....	49
8.3.	Produtos para alimentação especial .....	50
8.4.	Medicamentos uso veterinário (MUV) .....	51
8.5.	Dispositivos médicos .....	52
9.	Outros serviços de saúde prestados .....	52
10.	Contabilidade e Gestão.....	53
10.1.	Gestão de recursos humanos.....	53
10.2.	Receituário .....	53
10.3.	Contabilidade/Faturação.....	54
11.	Impacto da Covid-19 na sociedade.....	55

11.1.	Descentralização de medicamentos hospitalares para a farmácia comunitária.....	56
11.2.	Testes Covid-19 na Farmácia.....	57
11.3.	Programa de Testagem Cruz Vermelha Portuguesa - Universidade da Beira Interior .....	57
12.	Conclusão .....	58
13.	Referências .....	59
	<b>Capítulo III – Estágio em Farmácia Hospitalar .....</b>	<b>63</b>
1.	Introdução .....	63
2.	Recursos Humanos.....	63
3.	Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos.....	64
3.1.	Sistema de Aprovisionamento.....	65
3.2.	Sistema e Critérios de Aquisição .....	66
3.3.	Receção e conferência de produtos adquiridos .....	67
3.4.	Armazenamento .....	69
3.4.1	Condições gerais de armazenamento .....	69
3.4.2	Condições especiais de armazenamento .....	69
3.4.3	Controlo de stocks e validade no armazém .....	71
3.4.4	Recolha de lotes .....	71
4.	Distribuição .....	72
4.1.	Distribuição Tradicional/clássica .....	72
4.2.	Reposição por stocks nivelados.....	73
4.2.1	Distribuição através de carros de reposição .....	73
4.2.2	Distribuição semiautomática através do sistema <i>Pyxis</i> <sup>TM</sup> .....	73
4.3.	Distribuição Individual diária em dose unitária .....	74
4.4.	Distribuição a doentes em ambulatório.....	78
4.4.1	Dispensa de medicamentos sem suporte legal .....	82
4.5.	Medicamentos sob controlo especial .....	83
4.5.1	Hemoderivados.....	83
4.5.2	Estupefacientes e psicotrópicos .....	84
5.	Farmacotecnia .....	86
5.1.	Preparações estéreis.....	86
5.1.1	Preparações de fármacos citotóxicos.....	87
5.1.2	Preparações de nutrição Parentérica.....	90
5.1.3	Preparação vacinas contra a Covid-19.....	92
5.2.	Controlo microbiológico .....	92
5.3.	Preparações não estéreis .....	94
5.4.	Reembalagem .....	95
6.	Farmácia Clínica.....	96
6.1.	Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos .....	97
6.2.	Farmacovigilância .....	98
6.3.	Acompanhamento nas visitas medicas .....	99

6.4. Gestão de risco .....	100
7. Ensaaios clínicos .....	100
8. Comissões Técnicas .....	101
9. Conclusão .....	102
10. Referências .....	103
Anexos .....	106
Anexo I – Formulário de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados: “via farmácia” e “via serviço” respetivamente (Despacho nº 1051/2000) 106	
Anexo II - Formulário (anexo X) de requisição, distribuição e administração de estupefacientes e psicotrópicos (Portaria nº 981/98 de 8 de junho).....	108
Apêndice: Poster apresentado no XVI Simpósio do CICS-UBI.....	109

# Lista de Figuras

Figura 1 - Organigrama referente à classificação do RNA consoante a sua funcionalidade...	3
Figura 2 - Estrutura de uma emulsão O/A.....	6
Figura 3 - Diluições sucessivas, consoante as concentrações de siRNA desejadas.....	10
Figura 4 – Esquematização do procedimento de medições realizadas a cada nanoemulsão, numa cuvette.....	12
Figura 5 - Viabilidade celular das células de HeLa após 72h ou 96h de transfeção.....	15
Figura 6 - Caracterização física das formulações em função da concentração do lípido catiónico 1 e 2 (LC1 e LC2) na formulação .....	18
Figura 7 - Potencial zeta das formulações com as concentrações menores de lípido catiónico 1 (LC1).....	20
Figura 8 - Viabilidade celular da linha celular NHDF após 30 minutos de exposição com diferentes formulações com concentrações variáveis de LC1. ....	22



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 - Sequências do alvo do siRNA.....	8
Tabela 2 - Composição das formulações preparadas ao longo do trabalho .....	9
Tabela 5 - Concentrações das nanoemulsões a testar no ensaio de viabilidade em linhas NHDF .....	13
Tabela 6 – Patologias legisladas e não legisladas para a cedência de medicação pela farmácia hospitalar.....	79
Tabela 7– Informação sobre as bolsas de nutrição parentéricas que podem ser prescritas no CHUCB. ....	91
Tabela 8 - Periodicidade dos controlos microbiológicos efetuados nas câmaras de fluxo. ....	93



# Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente Operacional
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
CA	Conselho de Administração
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FDS	Do inglês <i>Fast Dispensing Machine</i>
FEFO	Do inglês <i>First expired-First out</i>
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
HEPA	Do inglês <i>High Efficiency Particulate Air</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
LC	Lípido Catiónico
LUC	Luciferase
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
mRNA	RNA mensageiro
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamentos de Uso Veterinário
NHDF	Fibroblastos Dérmicos Humanos Normais
PDI	Índice de Polidispersão
PEG	Polietilenoglicol
PLK1	Do inglês <i>Polo Like Kinase 1</i>
PVP	Preço de Venda ao Público
RAM	Reações Adversas a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RNA	Ácido Ribonucleico
SC	Serviço Clínico
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
siRNA	Do inglês <i>Small interfering RNA</i>
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica



# Capítulo I - Desenvolvimento e otimização de nanoemulsões catiónicas

## 1. Introdução

Ao longo dos anos tem havido um interesse crescente no estudo dos vários métodos de encapsulação de fármacos/biofármacos, em particular de ácidos nucleicos, dividindo-se em dois tipos de sistemas: virais e não-virais.

Os vetores virais fornecem uma elevada eficiência na transfeção de DNA ou RNA nas células alvo. Estes sistemas possuem, no entanto, algumas limitações importantes, tais como: o grande potencial para gerar uma resposta imunológica grave; a possibilidade de poderem provocar inflamações graves; o facto do seu genoma poder integrar aleatoriamente a informação genética do indivíduo; a possibilidade de ocorrerem mutações no próprio vírus, desregulando as suas funcionalidades e provocando doenças desconhecidas ou inesperadas<sup>1,2</sup>.

Em termos de sistemas não-virais, há uma maior variabilidade, estando atualmente a ser estudados, a nível laboratorial e clínico, sistemas lipossomais, micelas, nanoemulsões, nanopartículas poliméricas, entre outros<sup>3</sup>. Estes veículos apresentam características interessantes, como uma boa estabilidade, pureza, tamanho e morfologia ajustáveis<sup>1</sup>. Uma vantagem muito interessante e importante destes nanocomplexos ou poliplexos é a possibilidade de modificar a sua superfície, controlando e ajustando assim, as suas propriedades e desempenho, consoante o objetivo terapêutico ou de diagnóstico. Normalmente, recorre-se a vários ligandos (proteínas, polímeros, anticorpos, entre outros), de modo a ultrapassar vários obstáculos, aperfeiçoando toda a formulação e facilitando a sua entrega às células. Os resultados mais notórios da encapsulação de fármacos ou biofármacos e da incorporação de ligandos incluem o aumento da estabilidade dos complexos nos fluídos biológicos, o aumento da semi-vida (resistência à degradação enzimática), o melhor direcionamento passivo ou ativo para a zona/órgão alvo e a maior resistência às diferentes condições fisiológicas (pH, temperatura, pressão...). Sendo assim, estes sistemas tornam-se mais promissores que os sistemas virais<sup>3</sup>.

Os lípidos catiónicos para a encapsulação de fármacos têm elevado destaque na literatura científica, existindo muitas publicações relativas ao estudo de lipossomas e microemulsões que incorporam lípidos catiónicos<sup>2</sup>. Por outro lado, as nanoemulsões comparativamente aos lipossomas e microemulsões não têm sido extensivamente exploradas, em parte devido às

suas limitações, nomeadamente: baixa capacidade de incorporar e transportar grandes quantidades de fármacos, principalmente hidrofílicos; baixa estabilidade durante o seu armazenamento, devido a transições polimórficas, que as emulsões em geral podem sofrer, como agregação das gotículas, libertação do fármaco ou separação de fases<sup>4</sup>.

No entanto, várias estratégias foram desenvolvidas de modo a ultrapassar estas limitações, recorrendo principalmente ao uso de surfactantes ou lípidos catiónicos que favoreçam a elevação do potencial zeta, aumentando a repulsão electrostática entre as nanopartículas e diminuindo a agregação das mesmas, ou ao uso de polímeros como o polietilenoglicol (PEG) que evita a opsonização por moléculas do sistema imunitário, aumentando o tempo de circulação das nanopartículas na circulação sanguínea e melhorando, consequentemente, a biodisponibilidade de todo o fármaco incorporado na nanoemulsão, mesmo que seja limitado<sup>3,4</sup>. Devido a estas estratégias, as nanoemulsões acabam por ser vantajosas perante outros sistemas de entrega não virais, como os lipossomas, acabando por ultrapassar os problemas de agregação de partículas. Para além disso, as nanoemulsões são mais atrativas pela sua simplicidade na preparação, descartando a utilização de solventes orgânicos<sup>5</sup>.

A incorporação de lípidos catiónicos tem-se demonstrado promissora na encapsulação de ácidos nucleicos (DNA e RNA) devido à oposição de cargas, facilitando a interação entre os dois componentes. Adicionalmente, aumenta a interação com a superfície das células ou estruturas carregadas negativamente, como as mucinas que recobrem as mucosas, promovendo mucoadesão, sendo uma característica interessante tendo em vista a entrega destas formulações por via intranasal<sup>2,6</sup>.

Todas estas vantagens de encapsulação de fármacos/biofármacos através de nanoemulsões, conjuntamente com a presença de lípidos catiónicos como estratégia de melhoramento das mesmas, acabam por tornar as nanoemulsões catiónicas uma abordagem promissora para melhorar o tratamento de diversas doenças.

### 1.1. Biofármacos – avanço tecnológico

Com a evolução tecnológica, surgiram novas áreas de estudo e novas ferramentas, revolucionando a ciência. Os biofármacos surgiram com a fusão destas duas vertentes (ciência e tecnologia), sendo utilizados como ferramentas terapêuticas altamente efetivas no tratamento de várias doenças<sup>7</sup>.

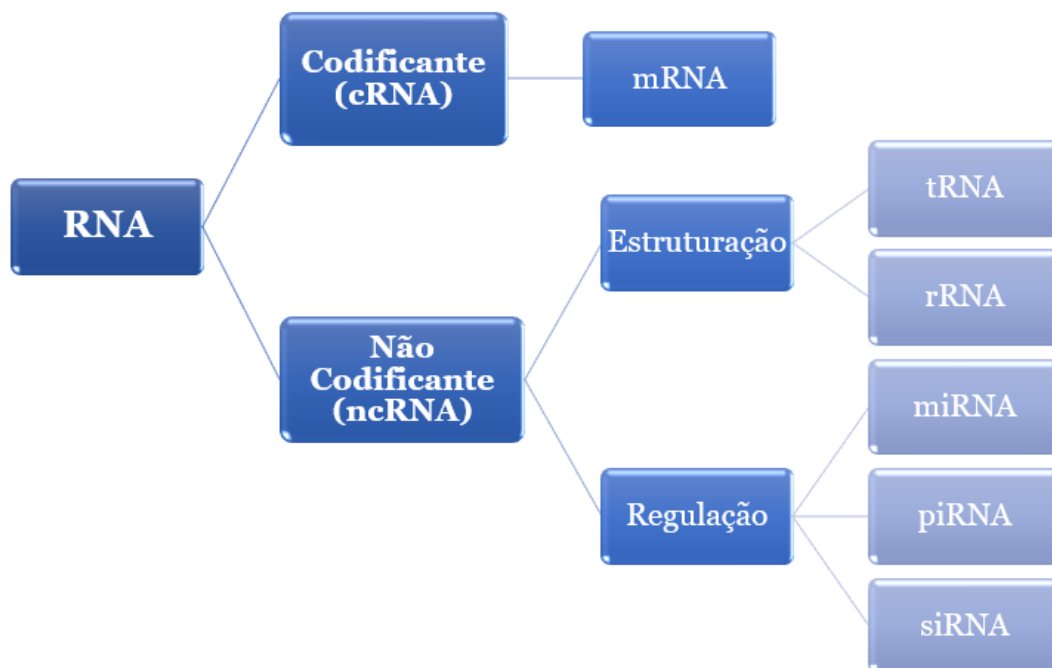
Os biofármacos são produzidos em organismos vivos (células, bactérias, animais, plantas), podendo ser geneticamente modificados para este fim. Devido a toda a tecnologia utilizada no desenvolvimento de biofármacos, estes, contrariamente às pequenas moléculas de

fármacos químicos, são moléculas de maiores dimensões e exigem técnicas de obtenção e caracterização mais específicas, tendo conseqüentemente maiores tempos de produção<sup>8</sup>.

Dentro dos biofármacos, as terapêuticas com utilização de ácidos nucleicos, nomeadamente com “small interfering RNA” (siRNA) – usado no silenciamento de genes, têm um potencial que ainda está largamente por concretizar devido às limitações na biodisponibilidade destas moléculas, sendo difícil desenvolver medicamentos que demonstrem segurança e eficácia clínica<sup>4,9</sup>.

### 1.1.1 siRNA e as suas vantagens e desvantagens terapêuticas

Nas nossas células existem vários tipos de RNA, sendo que alguns, ao longo dos anos, se destacaram devido às suas propriedades terapêuticas. O RNA não pode ser visto apenas como uma molécula que participa na síntese proteica, já que diferentes tipos de RNA também exercem funções de controlo e de regulação de várias funções celulares, nomeadamente na expressão genética. A figura 1 pretende demonstrar os diferentes tipos de RNA existentes e a subdivisão das suas funções.



**Figura 1** - Organigrama referente à classificação do RNA consoante a sua funcionalidade.

Atualmente, através da engenharia genética, somos capazes de manipular a expressão genética de diversas moléculas, tendo ganho cada vez mais destaque o RNA de interferência (iRNA), mais especificamente o siRNA. Esta molécula pertence à classe dos RNA não codificantes (ncRNA: non-coding RNA), integrando-se na secção dos RNA regulatórios.

Os siRNA são moléculas de cadeia dupla, tipicamente com um tamanho entre 21-23 nucleótidos, que podem ser entregues à célula neste formato, ou formarem-se no citoplasma a partir de moléculas precursoras que posteriormente sofrem clivagem em fragmentos (os siRNA) pela enzima da família RNase II: Dicer. Uma das cadeias do híbrido irá incorporar o complexo silenciador induzido por RNA (RISC), gerando afinidade para a molécula mRNA alvo. Devido à complementaridade da cadeia do siRNA com o mRNA, a molécula de mRNA é clivada pelo RISC e perde a sua funcionalidade<sup>2,10</sup>. Assim, o siRNA demonstrou ser eficaz no silenciamento de genes, sendo uma terapia com potencialidade para o tratamento de doenças crónicas, se este for bem veiculado.

Para além disso, o siRNA demonstrou ser uma molécula promissora, uma vez que a presença de dupla cadeia resulta numa maior estabilidade, em comparação com a cadeia simples do micro RNA (miRNA). Ainda devido à capacidade de manipulação genética, os siRNA demonstram uma maior afinidade para as moléculas alvo<sup>2,11</sup>. Previamente à utilização de siRNA, deve realizar-se uma rigorosa seleção e design da sequência complementar de siRNA, de forma a gerar elevada especificidade para a sequência alvo (complementar) do mRNA. Um parâmetro destacável, tido em conta durante a seleção do gene, são as zonas com informação não codificante (intrões), que são removidas durante o processamento do mRNA, podendo levar à inespecificidade das moléculas de siRNA, caso não sejam excluídas na seleção.

Contudo, o grande problema com que nos deparamos é que o RNA é uma molécula com propriedades físico-químicas particulares (molécula grande, hidrofílica, carga negativa) e por isso apresenta algumas limitações, das quais se destacam: dificuldade na passagem através de membranas celulares, impedindo o seu *uptake*; rápida degradação por enzimas (nucleases) presentes no sangue; ativação do sistema imunitário do indivíduo contra as moléculas de dimensões elevadas e estranhas ao organismo e consequentemente possível resposta inflamatória. Todas estas barreiras oferecidas pelo sistema biológico impedem que a terapia centrada no uso de siRNA consiga alcançar as células alvo, impossibilitando ou reduzindo uma ação terapêutica (baixa ou nenhuma eficiência).

Assim, torna-se vantajosa a otimização e desenvolvimento de novas estratégias de complexação, como as nanoemulsões catiónicas, para que consigamos entregar o siRNA de forma eficaz e obter resultados eficientes<sup>2,9</sup>.

## 1.2. A via intranasal na entrega de fármacos e biofármacos: vantagens e desvantagens

As nanoemulsões são facilmente adaptáveis a qualquer tipo de formas farmacêuticas, podendo ser incorporadas em soluções, cremes, *sprays*, géis, aerossóis, espumas e

seguidamente administradas tanto por via oral, intravenosa, tópica, pulmonar, ocular, intranasal<sup>12</sup>.

A via intranasal tem sido cada vez mais explorada como uma via segura, cómoda, não invasiva e como alternativa, principalmente, da via oral ou intravenosa<sup>13</sup>. Existem diversas formas da formulação atingir a circulação sistémica (distribuída por todo o corpo) ou diretamente o cérebro (principal interesse desta via). A mucosa nasal divide-se em duas zonas epiteliais principais: a zona respiratória e a olfativa. Ambas as zonas possuem uma mucosa nasal extremamente irrigada por capilares sanguíneos, o que permite uma rápida e eficaz absorção da formulação para a circulação sistémica. A região respiratória apresenta ainda os nervos trigémeos e a região olfativa exhibe neurónios olfativos, vias pelas quais a formulação pode difundir e atingir diretamente o cérebro<sup>4,14</sup>.

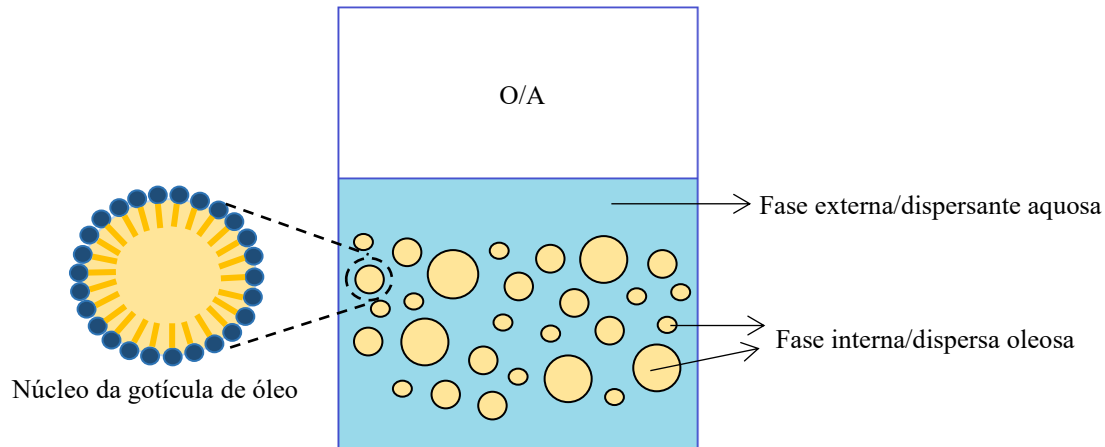
A via de administração intranasal apresenta várias vantagens: possibilita contornar um grande obstáculo, a barreira hematoencefálica, que impossibilita a passagem de moléculas hidrofílicas de elevado peso molecular, como por exemplo moléculas de siRNA; evita o metabolismo de primeira passagem (hepático) e gastrointestinal, aumentando a biodisponibilidade; poderá reduzir a necessidade de administração de doses elevadas e consequentemente redução dos efeitos adversos<sup>4,12,13,15</sup>. Contudo também revela algumas limitações, tais como: degradação pelas enzimas presentes na mucosa; *clearance* mucociliar, diminuindo o tempo de contacto da formulação com a cavidade nasal; inadequação para fármacos pouco potentes e que necessitem de grande volume de administração para surtirem efeitos terapêuticos; limitada permeabilidade da mucosa nasal, gerando baixas concentrações de fármaco no cérebro<sup>14,15</sup>. Posto isto, uma estratégia para contornar estas desvantagens, potenciar a utilização desta via de administração e otimizar a entrega de fármaco ao local de ação é a encapsulação do fármaco por sistemas nanométricos, mais especificamente a utilização de nanoemulsões catiónicas<sup>13,14</sup>.

### 1.3. O potencial das nanoemulsões catiónicas

As emulsões são um tipo de forma farmacêutica com diversas funcionalidades, incluindo a entrega de vários fármacos ou biofármacos. As emulsões são formadas devido à presença de dois líquidos imiscíveis dispersos, que constituem a fase aquosa e fase oleosa. Consoante o modo de preparação, a composição em tensioativos e as quantidades de ambas as fases, as emulsões podem ser água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A). Normalmente, nas emulsões líquidas a fase em maior quantidade é a fase dispersante, enquanto que a outra é a fase dispersa; se estamos perante uma emulsão O/A, a fase aquosa é a dispersante<sup>12,16</sup>. A sua estabilidade deve-se ao uso de tensioativos, que poderão ser co-adjuvados por agentes viscosificantes e/ou cossolventes.

As nanoemulsões diferenciam-se das macroemulsões no seu tamanho de gotícula e aspeto, nomeadamente apresentam tamanhos hidrodinâmicos entre 20-200 nm (característica que não reúne consenso entre vários autores) e aspeto mais translúcido, sobretudo com tamanhos de gotícula abaixo dos 100 nm<sup>17</sup>.

A figura 1.2 tem o intuito de elucidar sobre a estrutura interna das nanoemulsões.



**Figura 2** - Estrutura de uma emulsão O/A.

Nas nanoemulsões, o tamanho de gotícula reduzido promove uma maior estabilidade física comparativamente às macroemulsões, diminuindo a formação de creme (formação de uma camada de emulsão mais concentrada à superfície da preparação nas emulsões O/A), sedimento (semelhante ao creme, mas nas emulsões A/O, sendo a acumulação portanto no fundo dos recipientes) ou coalescência, apesar desta ser uma das maiores limitações para o uso de nanoemulsões. Para além disso, devido ao reduzido tamanho, a área de superfície aumenta, aumentando conseqüentemente a superfície de contacto com as células, promovendo uma melhor e mais rápida absorção<sup>12,17</sup>.

### 1.3.1 O interesse das nanoemulsões catiónicas na promoção da transfeção

Em primeiro lugar, a transfeção define-se como a introdução de ácidos nucleicos em células eucarióticas, através de métodos não virais. Esta introdução de nova informação genética nas células tem potencial terapêutico para a grande maioria das doenças hereditárias ou oncológicas, visando reparar, destruir ou substituir os genes com desregulações funcionais<sup>18</sup>.

As nanoemulsões catiónicas têm-se revelado interessantes para encapsular o siRNA, uma vez que ocorrem fortes interações eletrostáticas entre os lípidos catiónicos carregados positivamente e os grupos fosfatos dos ácidos ribonucleicos com carga negativa. Esta complexação protege o siRNA de agentes responsáveis pela sua degradação enzimática (nucleases, RNAses) e facilita a interação com a superfície das células (apresentam

membrana plasmática e por isso carga negativa), promovendo a internalização via endocitose, uma vez que, devido à natureza macromolecular do siRNA, este é impossibilitado de difundir (difusão passiva) através da membrana celular<sup>2,3,17,19</sup>.

### 1.3.2 O interesse das nanoemulsões catiónicas na mucoadesão na cavidade intranasal

Uma particularidade das nanoemulsões catiónicas, à semelhança do uso de quitosano (polissacarídeo catiónico) e outros polímeros catiónicos, é a mucoadesão, facilitando a permanência da formulação, neste caso na cavidade nasal, melhorando a permeabilidade, difusão e reduzindo também a eliminação da formulação através da *clearence* mucociliar<sup>4,15</sup>. Esta mucoadesão deve-se, principalmente, à interação electrostática entre o lípido catiónico e as mucinas (proteínas carregadas negativamente, presentes na mucosa nasal)<sup>6</sup>.

Para além disso, devido à complexação com nanoemulsões, os fármacos/biofármacos estarão protegidos da degradação enzimática existente na mucosa nasal, não perdendo a sua funcionalidade.

Assim, devido ao grande potencial demonstrado pelas nanoemulsões catiónicas, estas devem ser estudadas mais aprofundadamente, tendo em vista o melhoramento das mesmas, possibilitando futuramente o uso alargado destas formulações como terapia.

Um aspeto muito importante para garantir a qualidade da nossa formulação farmacêutica, neste caso da nanoemulsão, é avaliar e controlar rigorosamente atributos de qualidade da formulação nomeadamente potencial zeta, índice de polidispersão, tamanho hidrodinâmico e eficiência de encapsulação<sup>4</sup>. Uma vez que as variações da formulação influenciam as características adquiridas pela nanoemulsão, o seu método de preparação e a quantidade de fármaco ou biofármaco incorporado, devem ser sujeitos a otimização consoante os resultados obtidos experimentalmente, de modo a obter os melhores resultados possíveis, dando continuidade ao potencial terapêutico da formulação.

## 2. Objetivos

O objetivo base deste trabalho de investigação foi a incorporação de lípidos catiónicos numa nanoemulsão inovadora, previamente desenvolvida, e a sua otimização com vista a duas aplicações distintas:

- 1) complexação e entrega (transfecção) de RNA;
- 2) obtenção de tamanhos nanométricos (< 200 nm), potenciais zeta positivos (> 10 mV) e índice de polidispersão (PDI) baixo (< 0,2, preferencialmente < 0,1), com vista à promoção da mucoadesão e entrega intranasal eficaz de fármacos de baixo peso molecular lipofílicos.

### 3. Materiais e Métodos

#### 3.1. Matérias-primas

Na preparação das nanoemulsões foram utilizadas várias matérias-primas: excipientes oleosos (apresentam também funcionalidade de tensioativos hidrofóbicos), o Capryol® 90 (monocaprilato de propilenoglicol tipo II) cedido pela Gatefossé (Saint-Priest, França) e o Imwitor® 948 (mono-oleato de glicerol) cedido pela OLEO GmbH (Witten, Alemanha); lípidos catiónicos 1 e 2 (foi decidido manter a natureza destes excipientes confidencial, como tal serão apenas referidos pelas siglas LC1 e LC2); agente tensioativo hidrofílico, o Kolliphor® RH 40 (hidroxiestearato de macroglicol) cedido pela BASF (Ludwigshafen, Alemanha); excipientes aquosos, o polietilenoglicol 4000 (PEG) cedido pela Acofarma e água ultrapura obtida pelo sistema de purificação Mili-Q, produzida no Centro de Investigação em Ciências da Saúde.

As sequências de siRNA foram compradas à Eurogentec (Bélgica) na forma hibridizada e seca (Tabela 1) e a Lipofectamina™ RNAiMax comprada à Thermo Fisher Scientific (Estados Unidos). Este reagente é baseado numa formulação de lípidos catiónicos, sendo um dos mais utilizados na transfeção, devido à sua eficácia sobre uma vasta gama de estirpes celulares<sup>20</sup>.

**Tabela 1** - Sequências do alvo do siRNA

Gene Alvo	Nome do siRNA	Sequência Alvo no mRNA	Posição/Sequência no mRNA	Origem
Luciferase	siLUC	5'-CGUACGCGAAUACUUCGA-3'	Não aplicável	Eurogentec
<i>Polo Like Kinase 1</i>	siPLK1	5'-CGGGCAAGAUUGUGCCUAA-3'	292-310 / NM_005030.3	Eurogentec

#### 3.2. Preparação das Nanoemulsões

O método usado para a preparação das emulsões teve como objetivo a formação de nanoemulsões O/A. O procedimento utilizado teve como base a simplicidade na preparação e o método da inversão de fases, que possibilita a inversão entre fase oleosa com aquosa ou vice-versa, consoante a emulsão final que desejamos. A ocorrência de inversão de fases dá origem a emulsões com gotículas mais finas, pequenas, aumentando a homogeneidade e consequente estabilidade da emulsão<sup>16</sup>.

A preparação das nanoemulsões iniciou-se pela pesagem de todos os componentes da fase oleosa, segundo as suas proporções, numa balança analítica calibrada (Radwag AS220.r2 Analytical Balance), começando primeiramente pela medição do tensioativo devido ao seu maior grau de viscosidade e posteriormente pelos óleos (menos viscosos). Os lípidos

catiônicos usados foram primeiramente solubilizados em Capryol 90, facilitando a pesagem e a mistura entre todos os componentes da fase oleosa. Seguidamente à pesagem destes excipientes, realizou-se agitação em vórtex durante 30 segundos, formando-se assim o pré-concentrado.

Após a obtenção do pré-concentrado, adicionou-se uma pequena quantidade de água, aproximadamente 1/3 do volume total de água, e agitou-se novamente no vórtex (30 segundos). Depois desta segunda agitação, adicionou-se a restante água, realizando-se novamente vórtex (30 segundos), ocorrendo a inversão de fases da emulsão, formando a nanoemulsão O/A desejada.

Foram realizadas várias formulações (Tabela 2) diferindo as proporções dos componentes oleosos, aquosos e as percentagens dos lípidos catiónicos em estudo. Contudo, foi decidido manter a natureza dos lípidos catiónicos em estudo, confidencial.

**Tabela 2** - Composição das formulações preparadas ao longo do trabalho. A concentração é apresentada em percentagem mássica.

Formulação	LC1 (%)	LC2 (%)	Capryol 90 (%)	Imwitor 948 (%)	Kolliphor RH 40 (%)	Água (%)	Solução PEG 4% (%)
NE <sub>a</sub> 0	-	-	24	16	8	52	-
NE <sub>b</sub> 0	-	-	24	16	8	-	52
NE <sub>a</sub> 1 <sup>LC1</sup>	0,125	-	24	16	8	51,875	-
NE <sub>a</sub> 2 <sup>LC1</sup>	0,25	-	24	16	8	51,75	-
NE <sub>a</sub> 3 <sup>LC1</sup>	0,5	-	24	16	8	51,5	-
NE <sub>a</sub> 4 <sup>LC1</sup>	3,5	-	22,5	15	7,5	51,5	-
NE <sub>a</sub> 1 <sup>LC2</sup>	-	0,25	24	16	8	51,75	-
NE <sub>a</sub> 2 <sup>LC2</sup>	-	0,5	24	16	8	51,5	-
NE <sub>a</sub> 3 <sup>LC2</sup>	-	1	24	16	8	51	-
NE <sub>a</sub> 4 <sup>LC2</sup>	-	7	20,75	13,83	6,92	51,5	-
NE <sub>b</sub> 1 <sup>LC1</sup>	0,125	-	24	16	8	-	51,875
NE <sub>b</sub> 2 <sup>LC1</sup>	0,25	-	24	16	8	-	51,75
NE <sub>b</sub> 3 <sup>LC1</sup>	0,5	-	24	16	8	-	51,5

NE, Nanoemulsão; LC1, Lípido catiónico 1; LC2, Lípido catiónico 2; PEG, polietilenoglicol 4000

### 3.3. Cultura celular

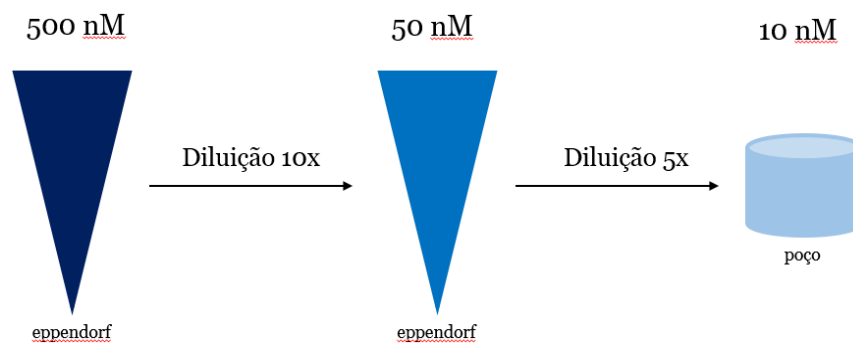
As células cancerígenas HeLa e fibroblastos dérmicos humanos normais (linha celular NHDF) foram cultivadas em placas de cultura para células aderentes, em meio RPMI, suplementado com piruvato de sódio (1 mM), L-glutamina (2 mM), HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanossulfónico) (10 mM), 10% de soro fetal bovino (FBS) e 1% de Antibiótico Penicilina/Estreptomicina, a 37 °C, numa atmosfera humidificada com 5% de CO<sub>2</sub>. O meio da placa foi mudado diariamente até 70-80% de confluência, com posterior subcultivação ou utilização em ensaios.

### 3.4. Avaliação da capacidade de encapsulação e transfeção de siRNA

A transfeção *in vitro* permite averiguar se o siRNA foi devidamente encapsulado e, simultaneamente, aferir se houve internalização nas células e libertação no citoplasma. Neste caso, a eficácia da transfeção foi demonstrada pela inibição do crescimento celular (combinação de inibição da proliferação e morte celular) pelo silenciamento de PLK1, uma proteína cinase de serina/treonina necessária à mitose. A sequência controlo negativo não silencia nenhum gene expresso pelas células cancerígenas (silencia luciferase, uma enzima ausente nas nossas células), não causando citotoxicidade específica<sup>21,22</sup>.

As células HeLa foram tripsinizadas com o auxílio da solução de tripsina-EDTA 0,25% e contadas, com recurso à solução de azul de tripano para exclusão de células não viáveis, na câmara de *Neubauer* (hemocitómetro). Posteriormente, parte das células tripsinizadas, foram semeadas em placas de 96 poços a uma concentração de 1500 células/poço, em 64  $\mu$ L. A placa semeada foi colocada em incubação durante 1 dia.

Para a complexação do siRNA, as nanoemulsões selecionadas sofreram inicialmente uma diluição com água *RNAse Free*, passando de uma concentração de 100% de nanoemulsão para 6,32%. As nanoemulsões já diluídas foram esterilizadas por filtração, com o auxílio de um filtro de 0,22  $\mu$ m, na câmara de fluxo laminar. Posteriormente, foram novamente diluídas (com água *RNAse Free* estéril) consoante as concentrações das formulações a testar na transfeção (3,16%; 1,58% e 0,632% para nanoemulsão NE<sub>a</sub> 3<sup>LC1</sup>, 2,37% e 1,58% para a NE<sub>a</sub> 4<sup>LC1</sup> e 1,58% para a NE<sub>a</sub> 4<sup>LC2</sup>). Seguiu-se a diluição inicial do siRNA (siLUC ou siPLK1), e posterior mistura com as formulações à concentração de 50 nM (Figura 3). Após incorporação do siRNA, houve um período de complexação para cada preparação, cerca de 30 minutos.



**Figura 3** - Diluições sucessivas, consoante as concentrações de siRNA desejadas

A diluição de 10x foi realizada em eppendorfs com meio RPMI, sem soro (FBS) e sem antibiótico, enquanto que a diluição de 5x foi feita nos poços já contendo 64  $\mu$ L de meio (Figura 3).

Paralelamente à complexação entre as nanoemulsões e o siRNA, foram preparados controlos de transfeção com o reagente comercial Lipofectamina RNAiMax, com diluição em meio RPMI sem FBS e Antibiótico à concentração de 50 nM e uma razão de Lipofectamina:siRNA de 1,5 µL para 10 pmol. De igual forma às formulações anteriormente preparadas, também foi usado um período de complexação de 30 minutos.

Seguidamente, 16 µL de cada formulação e controlos à concentração de 50 nM foram distribuídos pelos poços de forma a atingir uma concentração final de 10 nM de siRNA (Figura 3). Importante destacar que após 48 h de incubação, foi acrescentado mais meio de cultura a cada placa (120 µL), perfazendo 200 µL por poço. O período de incubação para cada placa tratada foi de 72 h e 96 h, procedendo-se à avaliação do crescimento celular pelo ensaio de resazurina descrito em seguida.

### 3.5. Ensaio de redução da resazurina

O ensaio de redução da resazurina baseia-se na redução intracelular de resazurina a resorufina em células metabolicamente ativas, por ação de enzimas mitocondriais ou microsomias. Assim, a solução de resazurina é um indicador do metabolismo ativo em culturas celulares, permitindo-nos aferir sobre o grau de viabilidade celular ou número de células viáveis, diretamente relacionado com a atividade metabólica/mitocondrial.

A resorufina apresenta cor rosa (máximo de absorção a 600 nm) e fluorescência (excitação a 540-570 nm e emissão a 580-610 nm), enquanto que a resazurina não apresenta fluorescência significativa no mesmo intervalo de comprimentos de onda e o seu máximo de absorção é a 570 nm – cor azul. A resazurina pode ser dissolvida em vários tampões fisiológicos, o que permite uma utilização direta em culturas celulares<sup>23</sup>.

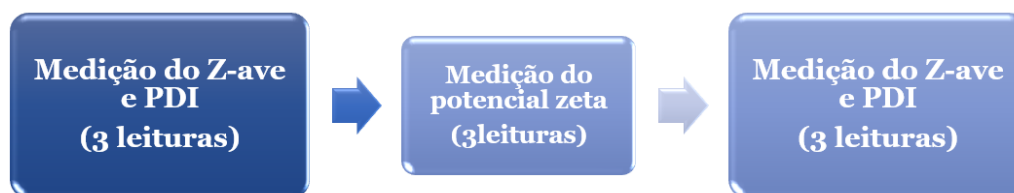
O ensaio de resazurina realizou-se após o período de incubação pretendido para cada tratamento, iniciando-se pela aspiração completa do meio de cultura, adicionando-se, de seguida, 200 µL de solução de resazurina em KRB (*Krebs Ringer Buffer*) a uma concentração de 50 µM de resazurina por poço. Posteriormente, as placas incubaram a 37 °C e com 5% de CO<sub>2</sub>, durante 2 horas. Finalizado o tempo de incubação, foi lida a fluorescência a 544 nm (excitação) e 590 nm (emissão)<sup>23</sup>.

### 3.6. Medição do diâmetro hidrodinâmico, potencial zeta e índice de polidispersão

O tamanho hidrodinâmico médio (Z-ave) e PDI foram medidos com o auxílio do equipamento Zetasizer NanoZS da Malvern (Malvern, Reino Unido), com o apoio do software Zetasizer (versão 7.10), através do método de espalhamento dinâmico da luz, pela análise de cumulantes. No mesmo aparelho foi também feita a medição do potencial zeta, com o uso de uma célula com elétrodos (*zeta dip cell*). Para as restantes medições de tamanho e PDI apenas se utilizam células de plástico descartáveis. Previamente à medição, as amostras foram diluídas 500x com água ultrapura filtrada (uso de filtros de 0,22  $\mu\text{m}$ ), colocando na cuvete cerca de 1 mL da amostra diluída.

O Z-ave e PDI de cada emulsão foram medidos em duplicado (em cada medição foram efetuadas automaticamente três leituras). A determinação do potencial zeta (também três leituras automáticas), foi feita entre duas leituras de tamanho, tudo na mesma cuvete<sup>24</sup>.

O procedimento para uma cuvete, encontra-se esquematizado na Figura 4:



**Figura 4** – Esquematização do procedimento de medições realizadas a cada nanoemulsão, numa cuvete.

As medições foram realizadas do mesmo modo usado diluições preparadas tanto a partir de amostras à temperatura ambiente (20 – 25 °C) como à temperatura de refrigeração (2 - 8 °C).

### 3.7. Ensaio de viabilidade celular em fibroblastos (linha celular NHDF)

As células NHDF foram semeadas numa placa de 96 poços a uma concentração de 15000 células/poço (cada poço contendo 100  $\mu\text{L}$ ). A pré-incubação das células NHDF decorreu durante 1 dia, sendo de seguida realizado o tratamento, com adição de 100  $\mu\text{L}$  das diferentes nanoemulsões diluídas em meio completo, consoante as diferentes concentrações a testar (Tabela 5), não tendo havido filtração das mesmas. Estes ensaios foram feitos em duplicado (por cada placa houve 4 poços em replicado com a mesma concentração de excipientes orgânicos), tendo sido usada a mesma formulação nos dois ensaios. Concluído o período de tempo de incubação (30 minutos), a viabilidade foi avaliada pelo ensaio de redução da

resazurina descrito na secção 3.5 durante duas horas e meia, seguindo-se a medição da fluorescência da placa.

**Tabela 3** - Concentrações das nanoemulsões a testar no ensaio de viabilidade em linhas NHDF

Formulações	% de excipiente orgânico no poço
NE <sub>a</sub> 1 <sup>LC1</sup> e NE <sub>a</sub> 2 <sup>LC1</sup>	0,2367
	0,0947
	0,0379
	0,0152
	0,0076
	0,003
NE <sub>b</sub> 1 <sup>LC1</sup> NE <sub>b</sub> 2 <sup>LC1</sup> NE <sub>a</sub> 0 NE <sub>b</sub> 0	0,5918
	0,2367
	0,0947
	0,0379
	0,0152
	0,0076

### 3.7.1 Análise Estatística

O valor de IC<sub>50</sub> no estudo da viabilidade foi calculado no programa GraphPad Prism (versão 8.4.3), através de regressão não linear da curva dose-resposta com o modelo “*log(inhibitor) vs. Normalized responde – Variable slope*”, restringindo o modelo à partilha do declive da reta entre as várias séries. A significância estatística da diferença entre curvas foi analisada com o teste F, considerando uma probabilidade inferior a 5% ( $p < 0,05$ ) como nível de significância.

## 4. Resultados e Discussão

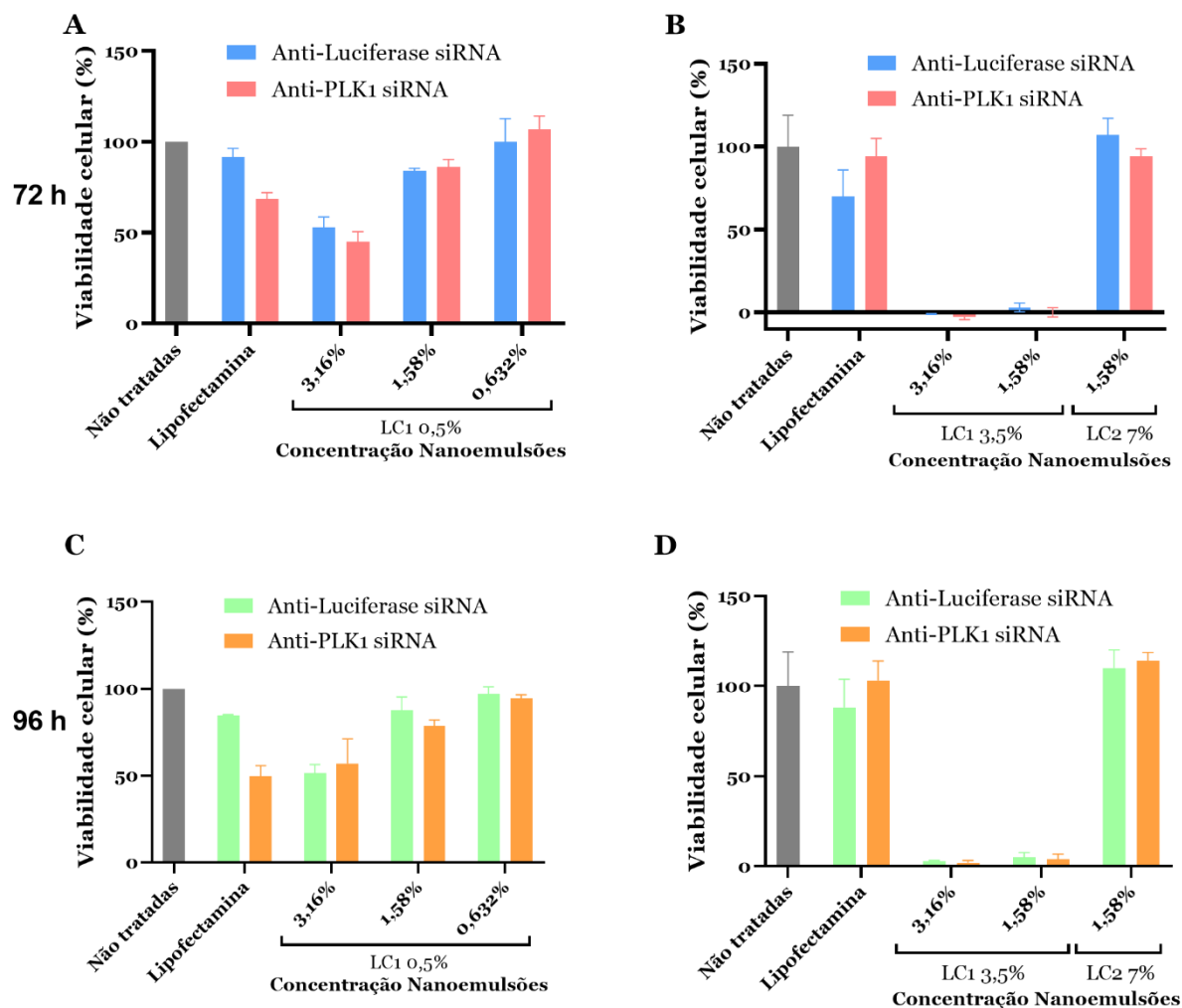
### 4.1. Nanoemulsões catiónicas na transfeção *in vitro* de siRNA

As características das nanoemulsões são influenciadas pelos tipos de excipientes utilizados, a sua concentração, ordem de adição dos componentes e mesmo pela temperatura e agitação para ocorrer emulsificação, sendo estes parâmetros muito importantes a considerar para alcançar os tamanhos nanométricos e índices de polidispersão ideais<sup>16</sup>.

Como ponto de partida, foi selecionada uma nanoemulsão catiónica previamente desenvolvida no grupo de investigação (NE<sub>a</sub> 3<sup>LC1</sup>). Esta nanoemulsão apresentava tamanhos nanométricos adequados para o *uptake* das células, demonstrava baixo PDI, logo elevada homogeneidade e ainda potenciais zeta promissores para a administração, mesmo na presença de siRNA, devido à presença de lípido catiónico<sup>25</sup>.

Assim, inicialmente foram preparadas nanoemulsões idênticas às desenvolvidas à priori pelo grupo de investigação, tendo como objetivo testar a sua eficácia na transfeção *in vitro* de siRNA, consoante o procedimento descrito na secção 3.4. Em simultâneo, por uma questão de agilidade e de gestão de tempo, testaram-se também concentrações de lípido catiónico, nas nanoemulsões, superiores às desenvolvidas anteriormente e um novo lípido catiónico ( $NE_a 4^{LC1}$  e  $NE_a 4^{LC2}$ ).

O estudo de transfeção não foi bem sucedido, uma vez que a viabilidade celular foi idêntica com ambas as sequências de siRNA, tendo ocorrido toxicidade inespecífica com a maior concentração de nanoemulsão (Figura 5A e C) e com as do LC1 a 3,5% (Figura 5B e D). Contudo, não é possível distinguir com segurança se a baixa viabilidade celular se deveu aos excipientes ou se o próprio siRNA causou toxicidade acentuada na linha celular, devido aos seus efeitos inespecíficos (*off-target*)<sup>26</sup>. Adicionalmente, nas condições controlo de transfeção, com lipofectamina, não se obteve o resultado esperado, uma vez um silenciamento eficaz de PLK1 deveria provocar uma maior diminuição na viabilidade/crescimento celular e não cerca de 50 - 75% de viabilidade<sup>22</sup>. Em estudos anteriores foi reportado cerca de 10% ou até menor percentagem de viabilidade celular com a utilização de siRNA específico para PLK1, nomeadamente em estudos realizados pelo grupo de investigação<sup>27</sup>. Assim, devido à ineficácia dos controlos positivos e negativos também não é possível constatar se ocorreu uma encapsulação adequada do siRNA com o lípido catiónico presente nas nanoemulsões em estudo, ou se houve fatores desconhecidos que condicionaram a experiência no seu todo.



**Figura 5 - Viabilidade celular das células de HeLa após 72h ou 96h de transfeção.** A. e C. O lípido catiônico 1 (LC1) foi incorporado na nanoemulsão a 0,5% (m/m); B. e D. O LC1 e LC2 foram incorporados na nanoemulsão a 3,5% e 7% (m/m), respectivamente. As formulações foram comparadas a um reagente comercial: Lipofectamina RNAiMAX (Lipofectamina). Os dados apresentados correspondem à média  $\pm$  desvio padrão, N=12.

Os resultados inconclusivos e variabilidade obtidos podem dever-se a vários fatores, tais como: manipulação da lipofectamina, que pode levar à sua degradação e por consequência à perda da sua funcionalidade; manipulação do siRNA, uma vez que é necessário usar materiais isentos de RNAses, para não haver degradação do siRNA e este necessita de condições de armazenamento específicas e sensíveis (guardado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ); inadequado procedimento de pipetagem das amostras para o poço. Realizou-se posteriormente um ensaio apenas com diferentes concentrações de lipofectamina e de siRNA para LUC e PLK1 (resultados não apresentados), tendo como objetivo o despiste dos fatores que poderiam estar a afetar o mau desempenho dos controlos positivo e negativo, concluindo-se que o problema se situava provavelmente na lipofectamina, podendo estar degradada.

Uma vez que concentrações de 3,5% de LC1, mesmo com concentrações mais baixas de excipientes orgânicos nos poços, apresentou elevada toxicidade, estas concentrações devem ser descartadas para estudos futuros, sendo necessário optar por nanoemulsões com concentrações do LC1 mais baixas. Por outro lado, apesar do LC2 não ter induzido toxicidade (Figura 5B e D), também não apresentou a resposta esperada com a complexação com PLK1, sendo uma vez mais um resultado não conclusivo, devido a todos os problemas já mencionados anteriormente.

De futuro será necessário realizar novos ensaios, tanto com novas nanoemulsões como com um reagente novo (lipofectamina), de modo à obtenção de resultados confiáveis, que possam servir de controlo positivo de transfeção. Também seria interessante testar novas estratégias de encapsulação de siRNA, uma vez que não conseguimos perceber se realmente houve interação/complexação entre o lípido catiónico e siRNA no processo de preparação de nanoemulsões mencionado na secção 3.4. Uma das estratégias descritas na literatura é a complexação das sequências de siRNA diretamente com o lípido catiónico e só posteriormente a incorporação destes complexos formados com a emulsão. Esta estratégia permite que uma maior quantidade de siRNA seja encapsulada e, ao mesmo tempo, o potencial zeta das nanopartículas permanece positivo devido ao excesso de lípido catiónico usado, promovendo de igual forma a internalização. No entanto, este procedimento apresenta algumas desvantagens como: a utilização de solventes orgânicos e a sua evaporação, o que leva a um aumento de custos, e simultaneamente, possível permanência de resíduos de solventes, aumentando a toxicidade das emulsões; a realização de procedimentos como a sonicação, que pode levar à degradação de ácidos nucleicos. Seria, assim, necessária uma pré-avaliação e consideração do procedimento a utilizar, de modo a minimizar falhas e otimizar a composição e desempenho das emulsões<sup>28,29</sup>.

#### 4.2. Caracterização das formulações com vista ao seu uso na entrega de fármacos de baixo peso molecular

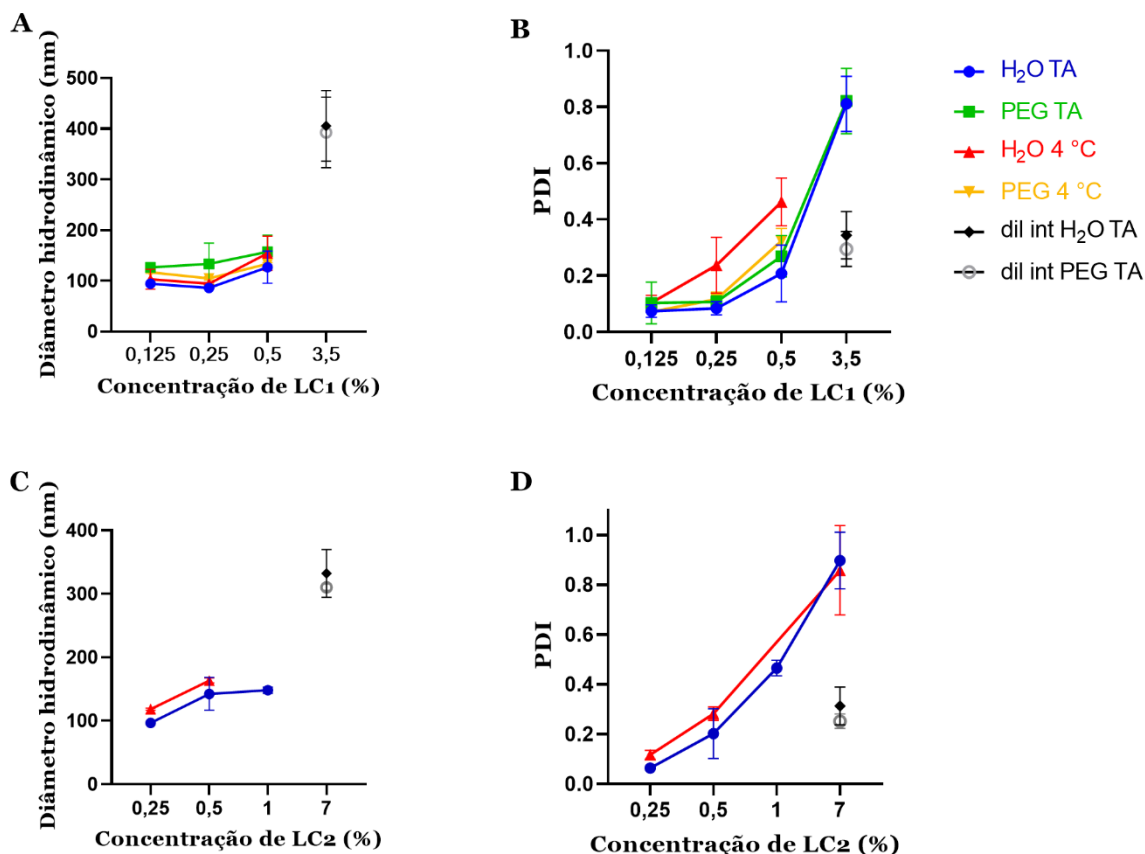
O conhecimento das características das nanoemulsões, como o tamanho hidrodinâmico, índice de polidispersão e potencial zeta, são cruciais, pois estes parâmetros são decisivos para o desempenho das nanoemulsões na entrega do fármaco/biofármaco às células alvo e na permanência no local de ação. Por isso, procurou-se otimizar a composição em lípido catiónico de modo a manter o tamanho nanométrico e elevada homogeneidade das emulsões e, ao mesmo tempo, um potencial zeta positivo para promover a mucoadesão na cavidade nasal, tendo em vista a sua futura aplicação na entrega de fármacos convencionais lipofílicos.

#### 4.2.1 Tamanho hidrodinâmico e índice de polidispersão

As nanoemulsões devem apresentar valores reduzidos de tamanho hidrodinâmico de modo a que consigam ultrapassar as barreiras fisiológicas que o organismo humano oferece. Particularmente, para que consigam entrar nas células através de processos de endocitose, as nanoemulsões devem apresentar tamanhos nanométricos entre 50 nm e 200 nm<sup>30</sup>. Outro parâmetro também importante a ter em conta é o PDI, pois é indicativo da homogeneidade das nanoemulsões. Para a obtenção de nanoemulsões homogêneas este valor deve ser inferior a 0,2<sup>31</sup>.

A preparação e avaliação das nanoemulsões foi feita sem a presença de qualquer fármaco. Para além disso, as concentrações testadas tanto do LC1 e LC2 tiveram em conta a massa molar destas moléculas, isto é, o LC2 apresenta o dobro da massa molar do LC1, assim, a primeira concentração testada do LC2 foi o dobro do LC1 (0,125% de LC1 corresponde a 0,25% LC2) e assim sucessivamente. Desta forma, pretendeu-se verificar a influência da variação da concentração dos lípidos catiónicos incorporados na nanoemulsão sobre os valores de tamanho e PDI, fazendo posteriormente uma triagem de modo a selecionar as emulsões com melhores resultados.

Relativamente às nanoemulsões com a presença de LC1 (Figura 6A), os tamanhos obtidos foram aumentando à medida que a concentração do lípido catiónico aumentava. Com a concentração mais elevada (3,5%) obtiveram-se tamanhos perto dos 500 nm, que já ultrapassam os tamanhos ideais para entrega eficaz ao local de ação<sup>30</sup>. Por outro lado, as três concentrações mais baixas de LC1 demonstraram tamanhos nanométricos favoráveis e ideais para a internalização. Contudo, verificou-se que os PDI melhores, inferiores a 0,2, foram obtidos com as duas concentrações menores, de 0,125% e 0,25% de LC1 (Figura 6B), excetuando a nanoemulsão com água e armazenada a 4 °C (linha vermelha). Com 0,5% e 3,5% de LC1, o PDI das nanoemulsões foi superior a 0,2, indicativo de elevada heterogeneidade, fator este que pode provocar administração inadequada da dose pretendida e uma maior instabilidade da nanoemulsão.



**Figura 6 - Caracterização física das formulações em função da concentração do lípido catiónico 1 e 2 (LC1 e LC2) na formulação.** As formulações foram preparadas com ou sem polietilenoglicol (PEG) e avaliadas à temperatura ambiente (TA) ou sob refrigeração (4 °C). A. Tamanho médio hidrodinâmico da nanoemulsão com LC1. B. Tamanho médio hidrodinâmico da nanoemulsão com LC2. C. Índice de polidispersidade (PDI) da nanoemulsão com LC1. D. PDI da nanoemulsão com LC2. Dil int, diluição intermédia. Os dados apresentados correspondem à média  $\pm$  desvio padrão de, no mínimo, duas cuvetes.

Para além disto, com os resultados obtidos é possível afirmar que a presença de PEG na fase aquosa influencia tanto o tamanho como o PDI das nanoemulsões (Figura 6A e B). No entanto, enquanto que à temperatura ambiente a presença de PEG originou maior tamanho médio, a 4 °C parece ter melhorado significativamente a homogeneidade (menor PDI). Sendo assim, este é um excipiente que acaba por não melhorar as características físicas das nanoemulsões à temperatura ambiente, na presença de lípido catiónico. Isto acaba por ser vantajoso, pois a presença de lípido catiónico torna desnecessário o uso de PEG ou necessidade de armazenamento a temperaturas reduzidas (4 °C), algo que não tinha sido conseguido em trabalhos anteriores do grupo de investigação<sup>32</sup>. Por este motivo, as nanoemulsões com LC2 não foram preparadas com PEG, mas só com água como fase aquosa.

As emulsões contendo LC2 (Figura 6C e D) demonstraram dimensões adequadas, abaixo de 200 nm, com as concentrações de 0,25%, 0,5% e 1%. No entanto, apresentam tamanhos

ligeiramente maiores comparativamente às concentrações correspondentes do LC1. Embora apresentem tamanhos adequados, as emulsões com LC2 são praticamente todas heterogêneas (Figura 6D), apresentando PDIs elevados, à exceção da concentração mais baixa de 0,25%.

Para as concentrações mais elevadas, de 3,5% LC1 e 7% LC2, os valores de diâmetro apresentados dizem respeito a nanoemulsões que sofreram previamente uma diluição intermédia, pois os valores obtidos sem esta diluição não apresentaram qualidade, não sendo assim demonstrados no gráfico. Não se sabe ao certo qual a influencia da diluição intermédia no tamanho das nanoemulsões, no entanto, ao observarmos os gráficos dos PDI de ambas as nanoemulsões com LC1 e LC2, verificamos que esta diluição intermédia melhorou, e muito, os valores de PDI, sendo por isso um parâmetro interessante a averiguar em estudos futuros.

Adicionalmente, tendo como foco a temperatura de armazenamento, e englobando as nanoemulsões com os dois tipos de lípidos catiónicos, foi possível observar que os melhores resultados foram obtidos maioritariamente para um armazenamento à temperatura ambiente na presença de água na fase aquosa. Este resultado, futuramente, acaba por ser uma mais valia, pois selecionando estas nanoemulsões haverá uma redução de custo de armazenamento, caso incorporem formas farmacêuticas. Assim, de modo geral, as nanoemulsões na presença de LC1, armazenadas à temperatura ambiente e sem PEG, foram as mais promissoras e as que demonstraram melhores resultados, mais especificamente para as menores concentrações, de 0,125% e 0,25%. No entanto, estas mesmas concentrações apresentaram características adequadas com PEG, nomeadamente a 4 °C.

#### 4.2.2 Potencial Zeta

O potencial zeta é um fator importante que pode afetar a farmacocinética dos sistemas nanométricos através da adsorção a diferentes componentes biológicos ou do aumento da fagocitose por células do sistema imunitário<sup>33</sup>. Este atributo corresponde ao potencial elétrico que existe no plano de cisalhamento das partículas (ou gotículas) em solução<sup>16</sup>. O seu valor depende da natureza química das moléculas que constituem a superfície das partículas, mas também da composição do meio. Com a utilização de lípidos catiónicos é expectável que se obtenham potenciais zeta positivos<sup>34</sup>. Assim, e uma vez que as membranas celulares e as mucinas apresentam cargas negativas, a interação entre as nanoemulsões carregadas positivamente é favorável para que haja uma boa adsorção e consequentemente mucoadesão e interação com a superfície das células epiteliais<sup>33,35</sup>.

Após a análise do seu tamanho hidrodinâmico e índice de polidispersão, foi medido o potencial zeta das emulsões mais favoráveis (concentrações mais baixas com LC1, Figura 7). O potencial zeta pode ser considerado neutro (-10 a +10 mV), positivo (> 10 mV) e negativo (< -10 mV)<sup>36</sup>. As nanoemulsões com LC1 adquiriram potencial zeta positivo, sendo este maior com o aumento da concentração de lípido catiónico, como era expectável. Este valor positivo de potencial zeta irá permitir um melhor desempenho aquando da administração intranasal.

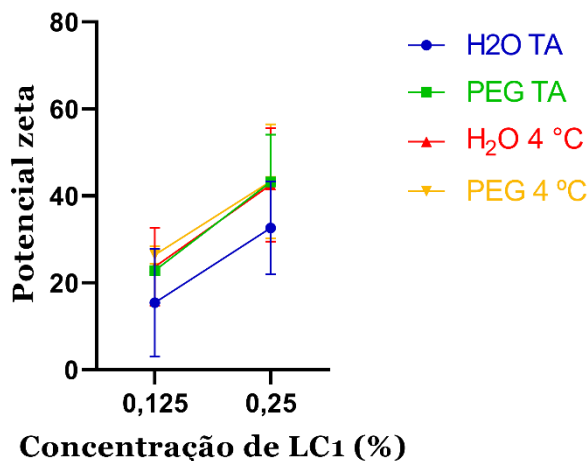


Figura 7 - Potencial zeta das formulações com as concentrações menores de lípido catiónico 1 (LC1). Os dados apresentados correspondem à média  $\pm$  desvio padrão de, no mínimo, duas cuvetes.

Nos ensaios de transfeção em linhas cancerígenas ou para promoção da mucoadesão é uma mais valia as nanoemulsões serem fortemente positivas, pois esta carga é preferencial para que ocorra um maior *uptake* celular ou interação com mucinas ou a superfície das células epiteliais, comparativamente com nanossistemas neutros ou carregados negativamente<sup>33</sup>. É ainda necessário ter atenção a valores de potencial zeta muito elevados, pois estão associados a uma maior toxicidade, apesar destes valores serem benéficos ao permitirem uma maior ação terapêutica<sup>37</sup>. No entanto, elevados valores de potencial zeta (maior concentração de lípido catiónico) acabam também por destabilizar as nanoemulsões como analisado anteriormente (tamanhos e PDI inadequados à administração intranasal de fármacos lipofílicos), sendo necessário alcançar um equilíbrio entre estes três parâmetros. Assim estas duas nanoemulsões (0,125% e 0,25% LC1) foram as mais promissoras, até ao momento, tendo apresentado um potencial zeta moderadamente positivo (Figura 7), o que pode ser suficiente para promover a mucoadesão, mas não servirá para encapsular siRNA.

Outro aspeto importante a destacar é o facto de, ao longo do trabalho, nem sempre ter sido possível obter de imediato resultados com qualidade na medição de potencial zeta, de acordo com os critérios impostos pelo *zetasizer software*. Por vezes, nas várias medições

sucessivas o potencial zeta decrescia a cada medição, aproximando-se da neutralidade. Segundo os relatórios feitos pelo *software*, a amostra poderia estar a agregar, não fornecendo resultados consistentes ou seria necessário um maior número de medições de modo a reduzir erros associados<sup>24</sup>. Para além disso, partículas que apresentem carga neutra ou próxima da neutralidade são mais difíceis de serem detetadas, uma vez que o potencial zeta depende do movimento das partículas, sendo este maior quando existe carga superficial.

Há, ainda, outro fator que não foi controlado, o pH, que poderia provocar variações do potencial zeta, uma vez que pode fazer variar a ionização de várias moléculas. Contudo, os lípidos utilizados apresentam uma amina quaternária que apresenta carga numa larga gama de pH<sup>36</sup>. Mesmo assim, este deveria ser um fator controlado, para garantir maior reprodutibilidade nas medições futuras.

Fazendo uma análise dos resultados de caracterização apresentados, destacamos duas nanoemulsões, contendo 0,125% e 0,25% de LC1, uma vez apresentaram tamanhos e PDI mais promissores para o *uptake* das células e potenciais zeta positivos, não muito elevados, mas favoráveis para a administração intranasal. Sendo assim, de seguida foram testadas estas nanoemulsões em ensaios de toxicidade em fibroblastos humanos.

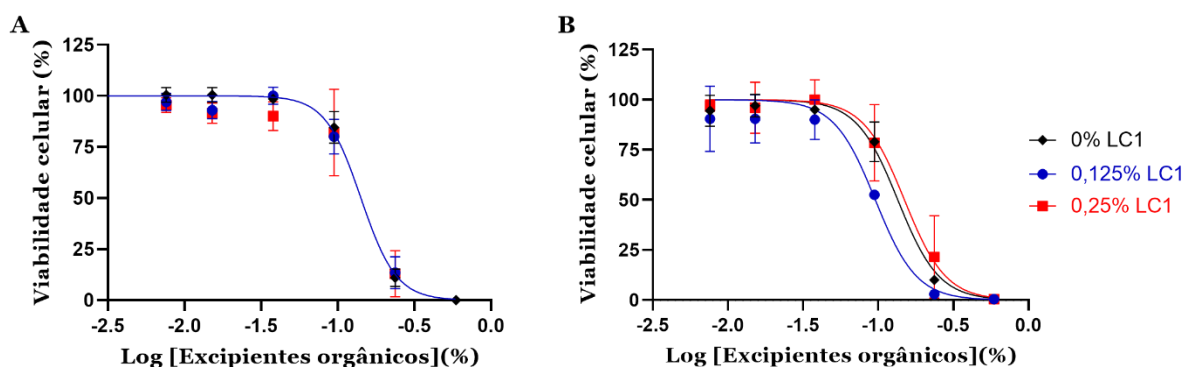
#### 4.3. Ensaio de viabilidade celular

A utilização dos ensaios de viabilidade celular *in vitro* permite averiguar as doses iniciais para ensaios de toxicidade *in vivo*, encaminhando a investigação para a deteção de amostras mais seguras e promissoras.

Qualquer nanoemulsão original, ou modificações à mesma, necessitam de estudos quanto à sua toxicidade, uma vez que as nanoemulsões podem ser constituídas por uma ampla variedade de compostos e a sua incorporação pode ser realizada segundo diversos procedimentos, influenciando as suas propriedades físicas e as interações entre os vários excipientes. Assim, qualquer alteração de tamanho ou estabilidade pode induzir toxicidade que outrora podia não existir<sup>38</sup>.

Para este trabalho de investigação, a segurança *in vitro* das formulações selecionadas permanecia desconhecida, assim de forma a perceber o perfil citotóxico das nanoemulsões e também a diferença de toxicidade com a utilização de diferentes concentrações do lípido catiónico usado (LC1), foram realizados ensaios de toxicidade em fibroblastos humanos

dérmicos humanos normais (linha celular NHDF). Foram testadas nanoemulsões preparadas com água (Figura 8A) ou com solução de PEG (Figura 8B) como fase externa.



**Figura 8 - Viabilidade celular da linha celular NHDF após 30 minutos de exposição com diferentes formulações com concentrações variáveis de LC1.** A. Formulações sem PEG na fase aquosa B. Formulações com PEG na fase aquosa. Os dados apresentados correspondem a média  $\pm$  desvio padrão, N=12.

Nas nanoemulsões com água como fase externa verifica-se que não há diferença na citotoxicidade pela incorporação de LC1 até 0,25% (Figura 8A). Para além disso, os  $IC_{50}$  (0,1435%, 0,1394% e 0,1414% para as concentrações de LC1 de 0%, 0,125% e 0,25% respetivamente), não foram significativamente diferentes ( $p = 0,9646$ , teste F).

Por outro lado, nas nanoemulsões em que a fase aquosa foi uma solução de PEG, verificou-se um ligeiro desvio da curva relativa à concentração 0,125% de LC1. A nanoemulsão com a proporção intermédia de lípido catiónico foi relativamente mais tóxica ( $IC_{50}$  de 0,0958%) que a concentração mais elevada de 0,25% ( $IC_{50}$  de 0,1498%). Tendo em conta a análise estatística efetuada, existem diferenças significativas ( $p = 0,0014$ , teste F), no entanto, acaba por não ser uma diferença muito acentuada. Contudo, não encontramos uma explicação, nem é coerente que uma concentração intermédia origine maior citotoxicidade que a concentração superior de LC1. Para além disso, os ensaios realizados baseiam-se apenas numa mesma formulação. Assim sendo, é necessário futuramente realizar mais ensaios de toxicidade destas nanoemulsões e testar formulações independentes, de modo comprovar ou refutar esta discrepância.

De forma geral, apesar da carência de ensaios de repetição, os resultados obtidos até ao momento demonstraram que a presença de lípido catiónico nas nanoemulsões não aumenta significativamente a citotoxicidade das mesmas. No entanto, as concentrações seguras foram relativamente baixas, sendo apenas compatíveis com a viabilidade celular as três concentrações mais baixas. O aumento da toxicidade pode dever-se à presença de excipientes um pouco tóxicos como por exemplo o uso de Capryol® 90<sup>39</sup>.

## 5. Conclusão e perspectivas de desenvolvimento futuro

O presente trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e otimização de nanoemulsões catiónicas, de forma que estas fossem capazes de encapsular de forma segura e eficaz os fármacos/biofármacos, e tendo em vista uma boa *performance* na administração intranasal.

No que concerne aos ensaios de transfeção de siRNA, há necessidade de realizar novos estudos, uma vez que não se encontraram condições eficazes para a transfeção de siRNA com base nas formulações testadas. Uma possibilidade seria usar novas nanoemulsões contendo concentrações de LC1 mais baixas ou iguais a 0,5%. Para além disso, seria interessante adotar uma nova estratégia de encapsulação de siRNA, complexando primeiramente este com o lípido catiónico e posteriormente incorporação destes complexos formados nas emulsões.

Relativamente às nanoemulsões desenvolvidas tendo em vista a administração intranasal de fármacos lipofílicos, as nanoemulsões que se destacaram pela positiva foram as formulações com 0,125% e 0,25% de LC1 na sua constituição, apresentando resultados de tamanho e PDI adequados e dentro dos intervalos estipulados, propícios para um bom *uptake* da formulação pelas células. Adicionalmente, detinham um potencial zeta positivo, não muito elevado, sendo este particularmente importante para o expectável favorecimento da mucoadesão.

No que diz respeito aos ensaios de citotoxicidade das nanoemulsões, verificou-se que as nanoemulsões testadas com 0%-0,25% de LC1, apresentaram resultados satisfatórios e semelhantes neste intervalo de concentrações, ganhando potencialidade para dar continuidade ao estudo das mesmas, sendo, contudo, necessário um maior número de ensaios para melhor aferir a variabilidade.

Assim, de modo geral, identificaram-se concentrações de excipientes orgânicos que na presença de LC1 (intervalo de concentrações de 0-0,25%) demonstraram não aumentar a citotoxicidade das formulações e, ao mesmo tempo, permitem que as nanoemulsões apresentem um tamanho hidrodinâmico, potencial zeta e índice de polidispersão à temperatura ambiente adequados para a internalização celular e uma apropriada administração intranasal.

Dando continuidade a este trabalho de investigação, será essencial realizar novos estudos das formulações selecionadas como possíveis veículos de fármacos lipofílicos e possivelmente siRNA, tendo como objetivo uma boa encapsulação e conseqüentemente entrega/transfeções eficazes. Futuramente, seria também muito interessante compreender o comportamento destas formulações promissoras em modelos *ex vivo* e *in vivo*.

## 6. Referências

1. Oliveira ACN, Fernandes J, Goncalves A, et al. Lipid-based Nanocarriers for siRNA Delivery: Challenges, Strategies and the Lessons Learned from the DODAX: MO Liposomal System. *Curr Drug Targets* 2019; 20: 29–50.
2. Bhavsar D, Subramanian K, Sethuraman S, et al. Translational siRNA therapeutics using liposomal carriers: prospects & challenges. *Curr Gene Ther* 2012; 12: 315–332.
3. Torchilin VP. Multifunctional nanocarriers. *Adv Drug Deliv Rev* 2006; 58: 1532–1555.
4. Costa CP, Moreira JN, Sousa Lobo JM, et al. Intranasal delivery of nanostructured lipid carriers, solid lipid nanoparticles and nanoemulsions: A current overview of in vivo studies. *Acta Pharm Sin B* 2021; 11: 925–940.
5. Teixeira HF, Bruxel F, Fraga M, et al. Cationic nanoemulsions as nucleic acids delivery systems. *Int J Pharm* 2017; 534: 356–367.
6. Sogias IA, Williams AC, Khutoryanskiy V V. Why is chitosan mucoadhesive? *Biomacromolecules* 2008; 9: 1837–1842.
7. Prasad M, Lambe UP, Brar B, et al. Nanotherapeutics: An insight into healthcare and multi-dimensional applications in medical sector of the modern world. *Biomed Pharmacother* 2018; 97: 1521–1537.
8. Pineda C, Castaneda Hernandez G, Jacobs IA, et al. Assessing the Immunogenicity of Biopharmaceuticals. *BioDrugs* 2016; 30: 195–206.
9. Wang Y, Song W, Cui Y, et al. Calcium-siRNA Nanocomplexes Optimized by Bovine Serum Albumin Coating Can Achieve Convenient and Efficient siRNA Delivery for Periodontitis Therapy. *Int J Nanomedicine* 2020; 15: 9241–9253.
10. Siomi H, Siomi MC. On the road to reading the RNA-interference code. *Nature* 2009; 457: 396–404.
11. Gomes AQ, Nolasco S, Soares H. Non-coding RNAs: multi-tasking molecules in the cell. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 16010–16039.
12. Singh Y, Meher JG, Raval K, et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. *J Control Release* 2017; 252: 28–49.
13. Clementino A, Batger M, Garrastazu G, et al. The nasal delivery of nanoencapsulated statins - an approach for brain delivery. *Int J Nanomedicine* 2016; 11: 6575–6590.
14. Md S, Mustafa G, Baboota S, et al. Nanoneurotherapeutics approach intended for direct nose to brain delivery. *Drug Dev Ind Pharm* 2015; 41: 1922–1934.
15. Yadav S, Gandham SK, Panicucci R, et al. Intranasal brain delivery of cationic nanoemulsion-encapsulated TNFalpha siRNA in prevention of experimental neuroinflammation. *Nanomedicine* 2016; 12: 987–1002.

16. Prista L, Alves A, Morgado R, et al. *Tecnologia Farmacêutica*. 8ª edição. Fundação Calouste Gulbenkian, 2011.
17. Gutiérrez JM, González C, Maestro A, et al. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. *Curr Opin Colloid Interface Sci* 2008; 13: 245–251.
18. Damen M, Groenen AJJ, van Dongen SFM, et al. Transfection by cationic gemini lipids and surfactants. *Medchemcomm* 2018; 9: 1404–1425.
19. Grayson AC, Doody AM, Putnam D. Biophysical and structural characterization of polyethylenimine-mediated siRNA delivery in vitro. *Pharm Res* 2006; 23: 1868–1876.
20. Berardo C, Siciliano V, Di Pasqua LG, et al. Comparison between Lipofectamine RNAiMAX and GenMute transfection agents in two cellular models of human hepatoma. *Eur J Histochem*; 63. Epub ahead of print 2019. DOI: 10.4081/ejh.2019.3048.
21. Ito T, Okuda T, Takayama R, et al. Establishment of an Evaluation Method for Gene Silencing by Serial Pulmonary Administration of siRNA and pDNA Powders: Naked siRNA Inhalation Powder Suppresses Luciferase Gene Expression in the Lung. *J Pharm Sci* 2019; 108: 2661–2667.
22. Kumar S, Kim J. PLK-1 Targeted Inhibitors and Their Potential against Tumorigenesis. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 705745.
23. Prabst K, Engelhardt H, Ringgeler S, et al. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin. *Methods Mol Biol* 2017; 1601: 1–17.
24. Malvern Instruments. Zeta potential quality report for the Zetasizer Nano. In: *Malvern Technical Note*. 2006, pp. 1–8.
25. Esteves DST. *Desenvolvimento de uma formulação para administração de sRNA Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia*. 2019.
26. Chi X, Gatti P, Papoian T. Safety of antisense oligonucleotide and siRNA-based therapeutics. *Drug Discov Today* 2017; 22: 823–833.
27. A OS, Parrini MC, Camonis J. RalGPS2 Is Essential for Survival and Cell Cycle Progression of Lung Cancer Cells Independently of Its Established Substrates Ral GTPases. *PLoS One* 2016; 11: e0154840.
28. Patil Y, Panyam J. Polymeric nanoparticles for siRNA delivery and gene silencing. *Int J Pharm* 2009; 367: 195–203.
29. Yang XZ, Dou S, Sun TM, et al. Systemic delivery of siRNA with cationic lipid assisted PEG-PLA nanoparticles for cancer therapy. *J Control Release* 2011; 156: 203–211.
30. Kwok A, Hart SL. Comparative structural and functional studies of nanoparticle formulations for DNA and siRNA delivery. *Nanomedicine* 2011; 7: 210–219.
31. Rodriguez-Burneo N, Busquets MA, Estelrich J. Magnetic Nanoemulsions: Comparison between Nanoemulsions Formed by Ultrasonication and by Spontaneous Emulsification.

- Nanomater*; 7. Epub ahead of print 2017. DOI: 10.3390/nano7070190.
32. Matos F, Pereira S. *Otimização de nanoemulsões óleo-em-água com características ideais de composição e tamanho de gotícula Experiência Profissionalizante na Vertente de Hospitalar*. 2021.
  33. Honary S, Zahir F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano-Drug Delivery Systems - A Review (Part 1). *Trop J Pharm Res*; 12. Epub ahead of print 2013. DOI: 10.4314/tjpr.v12i2.19.
  34. Mora-Huertas CE, Fessi H, Elaissari A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. *Int J Pharm* 2010; 385: 113–142.
  35. Qi L, Xu Z, Jiang X, et al. Cytotoxic activities of chitosan nanoparticles and copper-loaded nanoparticles. *Bioorg Med Chem Lett* 2005; 15: 1397–1399.
  36. Smith MC, Crist RM, Clogston JD, et al. Zeta potential: a case study of cationic, anionic, and neutral liposomes. *Anal Bioanal Chem* 2017; 409: 5779–5787.
  37. Ruvinov E, Kryukov O, Forti E, et al. Calcium-siRNA nanocomplexes: what reversibility is all about. *J Control Release* 2015; 203: 150–160.
  38. Nesamony J, Zachar CL, Jung R, et al. Preparation, characterization, sterility validation, and in vitro cell toxicity studies of microemulsions possessing potential parenteral applications. *Drug Dev Ind Pharm* 2013; 39: 240–251.
  39. Sobhani H, Tarighi P, Nasser S, et al. Nanoemulsions : Formulation Development , Characterization and Toxicity Assessment. 2018; 17: 830–850.

## **Capítulo II - Estágio em Farmácia Comunitária**

### **1. Introdução<sup>1</sup>**

Um dos pilares mais importantes da atividade farmacêutica, que ao longo das décadas tem vindo a centralizar progressivamente a atividade e serviços proporcionados pelas farmácias comunitárias, é a saúde e o bem-estar da comunidade. Assim, as farmácias comunitárias acabam também por ser um dos primeiros locais de contacto entre os utentes e o serviço nacional de saúde (SNS).

O farmacêutico comunitário tem ganho um papel privilegiado, cada vez mais próximo dos utentes, sendo este essencial para a promoção de saúde e contribuindo em todas as áreas relativas ao uso racional do medicamento.

Durante todo o seu percurso profissional, o farmacêutico é desafiado e tem que pôr em prática todos os seus conhecimentos de farmacoterapia, aliados a uma boa gestão e comunicação, de modo a aconselhar e seguir corretamente os utentes. Todas estas atividades e o envolvimento das farmácias na melhoria da saúde da população levam ao reforço de uma forte ligação de confiança e segurança entre farmacêutico e utente.

Este relatório tem como objetivo expor a aprendizagem adquirida durante 12 semanas de estágio em farmácia comunitária, nomeadamente na farmácia Sant'Ana, sob orientação da Dr<sup>a</sup> Paula Bártolo e da Dr<sup>a</sup> Carolina Goulão.

### **2. Caracterização e Organização da Farmácia Sant'Ana**

#### **2.1. Localização**

A Farmácia Sant'Ana situa-se no Centro Comercial Covilhã Shopping, na Alameda Pêro da Covilhã, pertencente à freguesia da Boidobra, no concelho da Covilhã.

#### **2.2. Horário de funcionamento<sup>2</sup>**

A Farmácia Sant'Ana está aberta todos os dias da semana, durante todo o ano, entre as 9h e 22h, com exceção dos dias 25 de dezembro e 1 de janeiro em que se encontra encerrada, caso não esteja em turno de serviço permanente. Devido à crise pandémica causada pela Covid-19 houve implementação de um regime de trabalho por equipas em espelho, assim os recursos humanos foram divididos por duas equipas, trabalhando alternadamente. Uma vez

por semana a Farmácia está em turno de serviço permanente, em que o atendimento ao público realiza-se através do Postigo de Atendimento.

### 2.3. População

Dada a sua localização numa zona urbana e também devido à sua proximidade a um Centro Hospitalar, a população que frequenta a Farmácia é muito variada e de diferentes faixas etárias, existindo uma grande porção de utentes habituais, que vivem nas imediações, como também os utentes com consultas regulares no hospital e que acabam por usufruir da Farmácia Sant'Ana devido à sua localização estratégica. Há, no entanto, certos utentes que, devido a uma situação de urgência no centro hospitalar, utilizam a farmácia pela sua proximidade e acesso rápido.

### 2.4. Instalações e Equipamentos

#### 2.4.1 Espaço Externo

A Farmácia Sant'Ana situa-se no Centro Comercial, mas apesar desta integração no mesmo, garante a fácil acessibilidade de todos os utentes às suas instalações, uma vez que dispõe de duas entradas, sendo que uma delas tem acesso direto para a rua. Para além disto, não apresenta quaisquer desníveis que dificultem a mobilidade e o acesso de utentes mais debilitados.

Encontra-se devidamente identificada, apresentando uma fachada com o nome da farmácia e uma cruz verde iluminada durante o horário de funcionamento. Ainda expõe uma placa com a identificação da Diretora Técnica e a propriedade (visível tanto dentro como fora da farmácia), o horário de funcionamento, as escalas de turno das farmácias da Covilhã, não apresenta produtos de saúde nas monstras, mas estão expostos alguns cartazes publicitários.

Devido à crise pandémica foi necessário afixar informações relativamente à lotação máxima permitida na farmácia, como também o uso obrigatório de máscara. Para além disso, em consequência da pandemia, a Associação Nacional das Farmácias (ANF) criou o serviço SAFE 1400, que é uma linha telefónica em que os utentes, nomeadamente doentes de risco e idosos que devem evitar quaisquer saídas à rua durante a pandemia, podem usufruir e ligar para encomendar assim os seus medicamentos, que posteriormente poderão ser entregues ao domicílio, sem excluir o esclarecimento e aconselhamento farmacêutico realizado também por via telefónica. Esta linha telefónica permite assim a dispensa de medicamentos existentes na farmácia comunitária e de medicamentos da farmácia

hospitalar (descentralização de medicamentos hospitalares para farmácias comunitárias), para além disso, em casos em que a farmácia esteja em turno de serviço permanente, o serviço SAFE 1400 dispensa a presença de um farmacêutico na farmácia<sup>3</sup>.

#### 2.4.2 Espaço Interno

Em termos do espaço físico, a Farmácia Sant'Ana apresenta as divisões mínimas obrigatórias exigidas, particularmente a sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e gabinete de atendimento personalizado (GAP), estando todas elas em cumprimento relativamente às áreas mínimas estabelecidas pela Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Ainda dispõe de uma sala de reuniões, um gabinete da direção técnica e vestiários<sup>4</sup>.

A Farmácia está distribuída por 2 pisos, sendo o rés-do-chão constituído pela zona de atendimento, zona de receção de encomendas, laboratório e GAP.

A zona de atendimento compreende 4 balcões individualizados e devidamente equipados com um computador (que dispõe de acesso à internet, ao SIFARMA 2000 e o SIFARMA mais recente), impressoras que imprimem os talões de faturação e as etiquetas com informações sobre as posologias, sistemas de leitura de códigos de barras e multibanco. Esta área pode ser dividida em duas zonas, uma delas inacessível, mas visível ao utente: a zona atrás do balcão onde estão expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) dispostos segundo a sua classificação farmacoterapêutica, alguns suplementos alimentares, medicamentos de uso veterinário, medicamentos homeopáticos e ainda alguns produtos de puericultura. Ainda atrás do balcão, mas arrumados em moveis e ocultos dos utentes, estão medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) como pomadas, xaropes, supositórios, medicamentos de ginecologia, medicamentos com um grande volume de vendas (paracetamol, ibuprofeno, entre outros) e ainda produtos da linha diabética, como dispositivos médicos usados na medição da glicémia. Na zona acessível aos utentes, estão dispostos produtos de saúde de venda livre e que normalmente não apresentam riscos clínicos nem necessitam de uma intervenção farmacêutica. Estão organizados por secções: rosto, corpo, cabelo, maternidade e bebé, higiene oral, nutrição e pés. Ainda apresenta o aparelho automático de medição da altura, peso e pressão arterial, como também 2 gôndolas, cujos produtos vão variando consoante a época do ano e as campanhas promovidas pela farmácia. Por fim é ainda neste espaço que está afixado um papel informativo sobre a existência do livro de reclamações e está afixada a informação sobre os serviços prestados pela farmácia e respetivos preços /fácil visibilidade).

A zona de receção de encomendas apresenta uma secretária com um computador, impressora de etiquetas e talões, sistema de leitura de códigos de barras, uma zona de arrumação/conferência, telemóvel e telefone. O computador está equipado com:

- Software SIFARMA 2000;

- Software ROTRONIC HW4 utilizado para a monitorização dos valores de humidade e temperatura exigidas nas diversas áreas da farmácia, que necessitam de ser constantemente registadas. Este software faz medições contínuas ao longo do dia e os próprios colaboradores registam a temperatura manualmente em 4 momentos do dia, suportando os registos informáticos. Semanalmente, um farmacêutico valida os registos feitos relativamente a cada zona da farmácia monitorizada, mais especificamente a zona de conferência, frigorífico, armazém e zona de atendimento<sup>5</sup>;

- Sistema de videovigilância;

A zona de arrumação é constituída por um armário de gavetas e um frigorífico e é aqui que estão guardados os MSRM. No armário de gavetas, os medicamentos sob a forma farmacêutica de comprimidos e cápsulas, estão dispostos por ordem alfabética segundo a sua denominação comum internacional (DCI). As restantes formas farmacêuticas como saquetas ou granulados, soluções orais, formulações transdérmicas, injetáveis, auriculares, inaladores, colírios, e mesmo os psicotrópicos e os contraceptivos orais, estão noutras gavetas individualizadas e organizados por ordem alfabética segundo a marca comercial. No frigorífico encontram-se principalmente gotas oftálmicas, insulinas, formulações vaginais e vacinas, que necessitam de condições específicas de armazenamento.

Aqui ainda existem prateleiras com dossiês com a documentação necessária e de apoio na receção e gestão de encomendas e devoluções, e ainda caixas de arrumação para as reservas feitas para colmatar as necessidades dos utentes.

O Laboratório é uma das divisões obrigatórias e imprescindíveis para a preparação de manipulados e de preparações extemporâneas, estando equipado com todo o material, equipamento laboratorial e matérias-primas necessárias para a preparação destes medicamentos. Usualmente, quando a farmácia receciona estes pedidos, informa o utente a hora e dia para poder ir levantar o medicamento, pois a elaboração de manipulados é algo que requer um maior cuidado e rigor no momento da sua preparação e verificação, tendo sempre controladas as condições de esterilização ótimas, podendo ser um processo demorado.

No GAP presta-se diversos serviços definidos pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, alterados pela Portaria n.º 97/2018 de 9 de abril, dos quais a farmácia Sant'Ana disponibiliza e está apta e equipada para: administração de medicamentos (caso solicitado

pelos utentes), medição da pressão arterial, medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total) e antropométricos, prestação de primeiros socorros, serviços simples de enfermagem, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e consultas de nutrição. Este espaço também pode ser utilizado caso seja necessário realizar um aconselhamento farmacêutico mais privado e personalizado<sup>6</sup>.

No primeiro andar encontra-se o armazém, que ocupa a maior parte deste espaço e é dividido em duas zonas, uma que contém os stocks de MSRM e outra que armazena os MNSRM e produtos de saúde de venda livre. Também é no primeiro andar que se situa o gabinete da diretora técnica, sala de reuniões, os vestiários e casa-de-banho.

## 2.5. Recursos Humanos

A farmácia Sant'Ana é constituída por uma equipa multidisciplinar, apresentando um quadro farmacêutico e não farmacêutico.

Dentro do quadro farmacêutico fazem parte a diretora técnica (Dr<sup>a</sup> Paula Bártolo), e mais 5 farmacêuticos, já no quadro não farmacêutico inclui-se 1 técnica de Farmácia, 2 técnicas auxiliares de Farmácia, um contabilista, uma enfermeira, uma nutricionista e uma operacional de limpeza.

Toda a equipa tem um papel fundamental para que haja uma boa gestão, organização e funcionamento de toda a farmácia, contudo é na diretora técnica que reside toda a responsabilidade das ações de todos os integrantes da equipa, descritas no artigo 21<sup>o</sup> do Decreto-Lei n<sup>o</sup>307/2007, de 31 de agosto.

Caso a diretora técnica não esteja presente, todos os seus cargos de responsabilidade trespassam para o farmacêutico responsável substituto que deve estar registado no INFARMED<sup>7</sup>.

Toda a equipa ao longo do seu percurso profissional pode participar em formações científicas, congressos científicos, seminários, sendo o mais usual a participação em formações e-learning acreditadas pela ordem dos farmacêuticos, nos tempos livres. Durante o meu período de estágio participei em algumas formações, via plataformas online, nomeadamente das marcas Servier, Neutrogena, Caladryl, Patta, Canesten.

### **3. Informação e Documentação científica**

O conhecimento científico é algo que nas últimas décadas tem vindo a crescer exponencialmente e é necessário, cada vez mais, uma adaptação e conciliação entre o conhecimento já adquirido e o novo que surge. Para tal, o farmacêutico, sendo também um dos primeiros contactos do utente com o sistema nacional de saúde, tem o dever quer por iniciativa própria quer por incentivo da entidade patronal de se instruir continuamente e atualizar o os seus conhecimentos técnico científicos.

Assim, tendo como base este objetivo, a farmácia Sant'Ana disponibiliza várias fontes bibliográficas fidedignas e que suportam as tomadas de decisões informadas, nomeadamente a Farmacopeia Portuguesa em formato digital, o Prontuário Terapêutico, o *Simposium* Terapêutico, o Formulário Galénico Português, o índice Nacional Terapêutico.

Adicionalmente, o SIFARMA 2000 tem uma área apenas referente à informação científica dos medicamentos, uma ferramenta muito útil e facilmente acessível no momento do atendimento, disponibilizando informação sobre posologias, reações adversas, interações medicamentosas, contraindicações e indicações terapêuticas. Para além disto, em todos os computadores da farmácia temos acesso a outros websites: Infomed, INFARMED, entre outros. Caso haja alguma dúvida sobre participações ou na preparação de manipulados, a Farmácia Sant'Ana entra em contacto com a linha de apoio sobre Acordos de participação e com o Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) da Associação Nacional das Farmácias (ANF).

De forma complementar, também temos acesso a vários folhetos informativos e panfletos tanto para consulta de profissionais de saúde, como para os utentes, e que podemos disponibilizar juntamente com a dispensa dos medicamentos.

### **4. Aprovisionamento e armazenamento**

#### **4.1. Seleção de fornecedores**

As farmácias são livres de escolher o fornecedor que mais benefícios e vantagens trará, tendo sempre em conta vários fatores essenciais para a tomada dessa decisão, como: periodicidade de entregas, qualidade de serviço, variedade de produtos, preços, descontos, política de devoluções e até mesmo a localização geográfica.

A Farmácia Sant'Ana tem como principal fornecedor a Alliance Healthcare, seguindo-se a Plural + Udifar. É crucial que a farmácia trabalhe com mais do que um fornecedor, pois caso algum produto esteja esgotado num dos fornecedores, os outros poderão colmatar esse produto em falta. Para além disso, a Farmácia pode também entrar em contacto direto com o laboratório, sendo mais usual na encomenda de produtos cosméticos.

## 4.2. Elaboração de Encomendas

Existem vários tipos de encomendas que a farmácia pode realizar:

- Encomenda diária: todos os produtos têm uma ficha criada no SIFARMA, com os seus stocks mínimos e máximos, sempre que um produto atinja o stock mínimo o software emite uma proposta de encomenda, com as unidades necessárias, de modo a atingir-se novamente o stock máximo. Assim, o SIFARMA cria uma lista de produtos que atingiram níveis mínimos e que será analisada pelo farmacêutico responsável por realizar a encomenda, que posteriormente envia eletronicamente ao fornecedor. Este tipo de encomenda é realizado duas vezes ao dia, uma no final da manhã e outra no final da tarde.

- Encomenda Instantânea: é efetuada quando, durante o atendimento, se verifica a inexistência do produto em stock. Este tipo de encomenda é efetuada diretamente ao fornecedor escolhido através do módulo de atendimento do SIFARMA. Gera-se assim uma reserva no nome do utente, informando-o do dia e hora prevista da receção do produto. Na Farmácia Sant'Ana após a criação de uma reserva, os colaboradores registam manualmente, numa folha própria, o dia da reserva, o número da encomenda instantânea, o Código Nacional do Produto e nome do produto, o fornecedor escolhido, o dia e hora previstos da sua entrega. Assim, este procedimento simplifica muito aquando da receção das encomendas, pois na zona de rececionamento o produto é logo detetado e separado, facilitando a sua dispensa.

- Via Verde: permite garantir o fornecimento de medicamentos que são escassos (rateados) no mercado, em que muitas vezes os próprios fornecedores têm um stock limitado nos seus armazéns, tendo que distribuir de forma prioritária pelas farmácias que solicitem esses produtos com base numa receita médica<sup>8</sup>.

- Encomenda tipo: Através do SIFARMA conseguimos criar uma lista de medicamentos e produtos de saúde específica e que fica guardada no sistema informático. Normalmente, estas encomendas são realizadas em ocasiões que se preveja o mesmo tipo de vendas (por exemplo: quando a farmácia se encontra em turno de serviço permanente, reforçamos os stocks de medicamentos usualmente mais requisitados).

- Encomendas via telefone: geralmente encomendas realizadas diretamente ao laboratório, mas que posteriormente terão que ser registadas manualmente no sistema do SIFARMA, para que haja uma atualização e contínuo controlo dos stocks existentes.

#### 4.3. Receção de Encomendas e armazenamento

Desde início que a Farmácia Sant'Ana me integrou em todo o procedimento de receção e verificação de encomendas, sendo este um ponto chave para uma boa gestão e funcionamento da farmácia.

As encomendas são rececionadas em duas alturas do dia, de manhã e à tarde, conforme os pedidos de encomenda realizados anteriormente, de maneira que haja reposição de stocks e satisfação das necessidades dos utentes. Todas as encomendas vêm em caixas específicas de cada fornecedor, juntamente com as respetivas faturas.

No SIFARMA, apresenta-se uma secção que diz respeito à receção de encomendas, onde encontramos os vários códigos gerados para as diferentes encomendas. Ao seleccionarmos o código correspondente à nossa encomenda é necessário preencher certos dados apresentados na fatura: o número e data da fatura, valor da mesma, número total de unidades encomendadas.

Seguidamente passamos à leitura dos códigos de barras de cada produto, dando prioridade aos medicamentos que precisam de ser armazenados no frigorífico. Durante todo o processo devemos conferir continuamente o prazo de validade (alterando, se necessário, caso este seja inferior aos mesmos produtos já em stock), o PVP (se ocorrer diferenças e não existir stock, este deve ser atualizado, caso contrário o produto com o novo PVP deve ser identificado, de modo a que haja um escoamento dos produtos com um PVP mais antigo) e o bom estado das embalagens.

Quando terminada a leitura dos códigos de barra de todos os produtos, devemos averiguar a quantidade total de unidades recebidas, ajustar o preço de venda à farmácia e descontos, verificando por fim se o valor total faturado se encontra conforme com a fatura apresentada. Caso existam produtos que não foram enviados por estarem esgotados, estes devem ser enviados para outro fornecedor ou em alternativa pedir diretamente ao laboratório (antes de informar o CEFAR da sua falta no mercado).

Após todo o procedimento de confirmação, procede-se à etiquetagem dos produtos que não apresentam preço impresso na cartonagem (PIC) e ao seu armazenamento nos locais designados segundo os critérios first expired, first out (FEFO).

#### 4.4. Devoluções

Ao rececionar as encomendas, os colaboradores podem detetar algum problema com um produto adquirido e ser necessário a sua devolução. Vários motivos podem levar a uma devolução, nomeadamente: prazo de validade ultrapassado/curto; erro no pedido;

embalagem danificada ou incompleta; produto retirado do mercado ou suspensão da sua comercialização; espeto alterado; faturação indevida.

Para proceder a uma devolução precisamos de ir à secção “devoluções” do SIFARMA 2000, gerando assim uma nota de devolução que deve conter os seguintes dados: produto, quantidade a devolver, para qual distribuidor, motivo da devolução, número da fatura de origem do mesmo. Seguidamente, deve-se imprimir este documento 3 vezes (original, duplicado, triplicado), entregando ao fornecedor o original e duplicado devidamente carimbados e rubricados, o produto e a Guia de Transporte (autorização concedida pela Entidade Tributária). Na Farmácia fica o triplicado carimbado pelo fornecedor como prova da recolha do produto devolvido.

As devoluções são posteriormente analisadas pelos fornecedores ou própria empresa/laboratório para o qual ocorreu a devolução. Estes decidem se: aceitam o produto e trocam por igual/semelhante; devolvem em nota de crédito (a farmácia recupera o dinheiro); a devolução não é aceite e devolvem o mesmo produto (a farmácia deve proceder à quebra para que o produto saia do stock).

#### 4.5. Preços

O INFARMED é a entidade responsável pela definição do preço de venda ao público (PVP) dos MSRM, preço este que vem impresso na cartonagem dos medicamentos<sup>9</sup>.

O PVP é calculando tendo em conta o preço de venda à farmácia e o imposto de valor acrescentado (IVA). Relativamente aos produtos de venda livre, compete à farmácia decidir e estabelecer os preços de venda consoante as suas políticas internas.

Devido à pandemia, o governo para controlar as margens de lucro na comercialização, de dispositivos médicos, equipamento de proteção individual, álcool etílico e gel desinfetante limitou a percentagem de lucro a 15% (medida implementada através do Despacho n.º 4699/2020)<sup>10</sup>.

#### 4.6. Gestão de Stocks

Um controlo rigoroso de stocks é crucial para uma boa gestão financeira e um bom funcionamento da farmácia. Os stocks máximos e mínimos devem ser definidos pela farmácia, mas nunca são imutáveis, sendo sempre ajustados consoante as necessidades da população, a sazonalidade, campanhas existentes, a rotatividade do produto, a análise do histórico de compras (número de vendas mensais). Não é vantajoso para uma farmácia ter

stocks muito elevados, pois irá acarretar perdas monetárias caso não consiga escoar os produtos antes do final do prazo de validade, acabando por haver um desperdício de produtos e um mau aproveitamento da capacidade de armazenamento da farmácia. Por outro lado, os stocks não devem ser muito baixos para que não haja falta de medicamentos, nem precariedade na prestação de serviços de saúde aos utentes.

Todo este processo é facilitado pela ajuda do SIFARMA 2000, que sinaliza e cria uma lista com os produtos que atingiram o stock mínimo definido, sendo assim mais fácil analisar e tomar uma decisão perante a quantidade de produtos na farmácia.

#### 4.7. Controlo de prazos de validade

As validades dos diversos produtos são controladas rigorosamente em 2 fases:

- 1 fase: aquando da receção de encomendas, os prazos de validade são analisados e comparados aos produtos iguais já existentes na farmácia, registando-se no SIFARMA o prazo de validade mais curto do produto em questão.

- 2 fase: de dois em dois meses recorrendo ao SIFARMA imprime-se uma lista de produtos com validade a terminar no prazo de 3 meses. Com base nesta lista procedemos à devolução de produtos que tenham validade muito reduzida, existindo, contudo, casos em que não se procede à devolução pois, o prazo de validade ainda que curto permite o cumprimento do regime terapêutico (nomeadamente antibióticos, produtos de alimentação especial, multivitamínicos). Em geral os produtos são devolvidos 3 meses antes de acabar a validade até 2 meses após o término da mesma.

#### 4.8. Controlo da temperatura e humidade

Os produtos de saúde necessitam de condições de conservação otimizadas de forma a manter a sua conformidade. Na farmácia Sant'Ana existem 4 termohigrómetros (frigorífico, zona de conferência, armazém e zona de atendimento) que registam a temperatura ao longo do dia, todos os dias da semana.

Todas as segundas-feiras um farmacêutico imprime os registos decorrentes da semana anterior e verifica se estão conforme os valores de temperatura e humidade apresentados de seguida:

- Temperatura: no frigorífico deve estar compreendida entre 2º a 8º C e nas restantes áreas entre 15-25ºC;

- Humidade: deve estar compreendida entre  $55\pm 5\%$ , sendo esta desvalorizada no frigorífico;

Caso se verifique alguma irregularidade, o farmacêutico tem de analisar mais pormenorizadamente o porquê do sucedido, resolver o problema e prestar justificações.

No decorrer do meu estágio, desenvolvi um protocolo com os parâmetros de temperatura e humidade a cumprir, assim como atuar em caso de emergência ou irregularidade dos valores<sup>11</sup>.

## **5. Preparação de medicamentos**

Hoje em dia, ainda ocorre a prescrição e preparação de manipulados para colmatar necessidades especiais, principalmente na população pediátrica e geriátrica, devido à falta de medicamentos com uma determinada forma farmacêutica ou com dosagens adequadas a estas populações.

Existem 2 formas de preparação de manipulados:

- Fórmula magistral: medicamento preparado numa farmácia comunitário ou hospitalar, tendo como base as indicações da receita médica;

- Preparado oficial: medicamento preparado numa farmácia comunitária ou hospitalar, segundo indicações presentes na farmacopeia ou formulário galénico português;

Qualquer medicamento preparado e dispensado, nestas condições, por um farmacêutico é considerado um manipulado. Os manipulados são regulados pelo Decreto-lei nº 05/2004, de 22 de abril<sup>12</sup>.

### **5.1. Aquisição de matérias-primas**

As matérias-primas permitidas para a preparação de manipulados têm que estar inscritas na Farmacopeia Portuguesa, na farmacopeia europeia, na farmacopeia de outros estados membros, na documentação científica compendial e caso seja utilizado algum medicamento, este não deve estar sujeito a suspensão ou revogação da sua autorização de introdução no mercado (AIM). Estas matérias-primas devem ser adquiridas a fornecedores autorizados pelos INFARMED. Esta entidade ainda definiu uma lista de substâncias proibidas na preparação de manipulados<sup>12</sup>.

Na receção das matérias-primas, o farmacêutico tem que verificar se são acompanhadas pelo seu boletim de análises e a ficha de segurança (quando solicitada pela farmácia), ainda

é necessário confirmar se a matéria-prima rececionada corresponde à encomenda feita, analisar a integridade das embalagens e se foram cumpridas as condições de higiene e conservação definidas. Por fim, verificar se as matérias-primas se encontram bem rotuladas (identificação, fornecedor, lote, condições de conservação, precauções no manuseamento, prazo de validade). Já no laboratório da farmácia, devemos armazenar corretamente as matérias-primas com condições de conservação apropriadas<sup>13</sup>.

## 5.2. Preparação de manipulados

Primeiro que tudo, para a preparação de manipulados temos que assegurar que mantemos a área de trabalho limpa e desinfetada e com material de proteção individual disponível (protegendo o manipulado de contaminações cruzadas, como também contaminações causadas pelo próprio farmacêutico), dispomos de todas as matérias-primas e equipamentos necessários e temos acessíveis todos os documentos imprescindíveis para a preparação do manipulado. Com isto, o laboratório tem que dispor de certos materiais laboratoriais mínimos obrigatórios, apresentados na Deliberação nº 1500/2004, de 7 de dezembro<sup>14</sup>.

Durante todo o processo de manipulação há certos pontos críticos que necessitam de controlo e validação, principalmente a pesagem de substâncias. No final das preparações, para que haja um bom controlo da qualidade do produto, o farmacêutico deve no mínimo verificar as características organolépticas, sendo também muito importante a medição de pH e da quantidade dispensada.

No acondicionamento do manipulado, devemos ter o cuidado de usar embalagens compatíveis com o medicamento preparado para que não haja alteração da qualidade do mesmo. É muito importante e preferível o uso de embalagens inscritas na Farmacopeia Portuguesa, de outros estados membros ou Europeia, tal como já descrito para as matérias-primas.

A rotulagem é um passo crucial e obrigatório na Farmácia Sant'ANA, pois é uma forma rápida de identificar o produto, contendo todas as informações relevantes acerca dele, particularmente:

- Nome do doente (no caso de se tratar de uma fórmula magistral);
- Fórmula do medicamento manipulado prescrita pelo médico;
- Número do lote atribuído ao medicamento preparado;
- Prazo de utilização do medicamento preparado;

- Condições de conservação do medicamento preparado;
- Instruções especiais, eventualmente indispensáveis para a utilização do medicamento, como, por exemplo, «agite antes de usar», «uso externo» (em fundo vermelho), etc.;
- Via de administração;
- Posologia;
- Identificação da farmácia;
- Identificação do farmacêutico diretor técnico;

É necessário salientar que todo este processo (todos os aspetos mencionados acima) é registado na ficha de preparação do manipulado que fica armazenado num dossiê no laboratório e disponível para consulta, caso seja necessário<sup>13</sup>.

À semelhança das temperaturas, também elaborei um protocolo interno de rotulagem para a farmácia, de modo a que os tópicos necessários para a realização da rotulagem estejam normalizados e facilmente compreensíveis para qualquer membro da equipa.

Ainda, devido à pandemia, a elaboração de solução antisséptica de base alcoólica (SABA) tornou-se uma prática cada vez mais frequente, sendo esta preparada e rotulada pelos colaboradores da farmácia e posteriormente por mim.

### 5.3. Cálculos do PVP

No cálculo do PVP devemos ter em conta o valor dos honorários, o valor das matérias-primas e o valor das embalagens usadas no acondicionamento. A Portaria nº 769/2004 dispõe os valores dos respetivos componentes, sendo importante destacar que o valor das matérias-primas depende da quantidade usada o que vai refletir num fator multiplicativo (diferente consoante a maior das unidades de medição da matéria-prima usada) e do preço de aquisição unitário. O valor da embalagem depende do valor da sua aquisição multiplicado por um fator constante de 1,2. O valor dos honorários depende do tipo de forma farmacêutica preparada e do fator F, que é atualizado periodicamente, sendo que em 2021 este apresenta um valor de 5,05<sup>15</sup>.

Sendo assim o PVP calculado através da fórmula: (Valor dos honorários + Valor das matérias-primas + Valor dos materiais de embalagem) × 1,3, acrescido o valor do IVA à taxa em vigor.

Em termos de comparticipação existe uma lista de manipulados que podem ser comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde, estando esta anexada ao Despacho

nº18694/2010. O valor da comparticipação é de 30% do respetivo preço de venda ao público<sup>16</sup>.

#### 5.4. Preparações extemporâneas

As preparações extemporâneas apresentam uma estabilidade baixa, sendo estas formulações preparadas no momento da dispensa. Normalmente são formulações sólidas, sob a forma de pó liofilizado ou grânulos que com a adição de água purificada resultam em soluções ou suspensões.

O seu modo de preparação é bastante simples, sendo necessário antes da adição de água, uma agitação do frasco, de modo a conseguirmos soltar o pó das paredes. De seguida, acrescenta-se água, não atingindo o volume máximo e agita-se vigorosamente obtendo uma boa homogeneização. Por fim deve-se perfazer o volume de água total (normalmente indicado pelo fornecedor ou indicado no rótulo) e voltar a agitar.

No decorrer do meu estágio, presenciei a preparação de uma formulação extemporânea, sendo o mais comum a preparação de antibióticos para uso pediátrico (amoxicilina + ácido clavulânico). Na dispensa destes medicamentos devemos ter o cuidado de alertar o utente para que agite bem o frasco antes da sua utilização e que faça uma correta conservação (no frigorífico), uma vez que é uma preparação muito instável.

## 6. Interação Farmacêutico-médico-utente

### 6.1. Atendimento ao público<sup>5</sup>

É no atendimento ao público que o farmacêutico põe em prática todos os seus conhecimentos, exigindo uma grande coordenação entre o domínio do sistema informático e a informação científica sobre os medicamentos e produtos de saúde, conjugando todos estes aspetos com uma boa comunicação.

A atividade farmacêutica centraliza-se no bem-estar do utente e é aqui que o farmacêutico desempenha um papel fundamental na promoção da saúde e no uso racional do medicamento, tendo sempre em mente a redução de possíveis erros clínicos. Para além disso, o aconselhamento aos utentes deve ser focado nas suas necessidades, não priorizando o interesse económico e financeiro da farmácia.

A abordagem aos utentes é um dos principais desafios de um farmacêutico comunitário, e que eu senti ao longo do estágio, tendo que haver uma grande capacidade de adaptação do discurso consoante o utente que está à nossa frente. Nem todos os utentes necessitam do

mesmo tipo de serviços e de modo a personalizar cada vez mais o atendimento é fundamental que consigamos entender e conhecer minimamente o grau de literacia e o estado socioeconómico do utente no momento do atendimento. Cada utente é único e com o ganho de experiência vamos sabendo como cativar e atrair a atenção do público, usando ferramentas mais visuais, auditivas ou sensitivas e uma linguagem simples e clara, o que acaba por levar a uma melhor compreensão da mensagem por nós transmitida e consequentemente uma melhoria da *compliance* e satisfação por parte das pessoas.

## 6.2. Relações interprofissionais (equipas multidisciplinares)

Na farmácia Sant'Ana existe uma colaboração entre farmacêuticos e uma enfermeira, desempenhando cada um as suas funções em que são especializados, o “medicamento” e serviços de enfermagem respetivamente, garantindo uma maior qualidade e eficácia na prestação de cuidados de saúde. Contudo, na ausência da enfermeira, os farmacêuticos estão aptos e realizaram formações certificadas, podendo desempenhar certas funções, como a vacinação dos utentes.

Para além disto, durante o atendimento, caso seja necessário, pode haver interação entre médicos e farmacêuticos, através de via telefónica, mas também e cada vez mais, outras organizações constituídas por diferentes profissionais de saúde do país são facilmente contactadas, de modo a que possíveis dúvidas e questões sejam rapidamente esclarecidas. De entre estas organizações destaco Acordos (que nos ajudam principalmente a nível de participações e seguros de saúde), LEF (Laboratório de estudos farmacêuticos, que nos oferece um conjunto de serviços no âmbito das Boas Práticas de Fabrico e de Laboratório, nomeadamente nos manipulados, como também nos ajuda em questões a nível de suplementos alimentares, produtos cosméticos, de higiene corporal e dispositivos médicos), Farmácias Portuguesas (ajudam em dúvidas ou problemas relativos a campanhas e cartão saúde), fornecedores, entre outros.

## 6.3. Farmacovigilância

A farmacovigilância representa a IV fase dos estudos clínicos e é um dos períodos mais importantes para que se conheça melhor e mais aprofundadamente a segurança e possíveis reações adversas, nomeadamente as reações tardias de um determinado medicamento. Assim, a farmacovigilância, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), tem o objetivo de detetar, registar e avaliar reações adversas a medicamentos (RAM), com o

objetivo de determinar a incidência, gravidade e nexos de causalidade com os medicamentos<sup>17</sup>.

O farmacêutico desempenha um papel fundamental, sendo ele próprio responsável por notificar qualquer RAM, mas também tem o dever de alertar toda a população, no momento da dispensa do medicamento, para que esteja atenta ao surgimento de alguns efeitos adversos indesejáveis e suspeitos, tendo esta também o dever de notificar RAMs.

Atualmente, existem 3 formas de notificar qualquer RAM:

- Preenchimento de um formulário em papel;
- Contacto telefónico com as Unidades Regionais de Farmacovigilância;
- Preenchimento de formulário on-line, via Portal RAM do Infarmed;

No mínimo e para que a notificação da reação adversa seja válida, temos que fornecer certas informações:

- Descrição da reação adversa;
- Identificar o medicamento suspeito de ter causado essa reação adversa;
- Fornecer dados como o sexo, idade, iniciais do nome (garantindo confidencialidade dos dados do notificado e do doente) ;
- Fornecer meios de contacto do notificador da RAM;

Tendo sempre em conta a confidencialidade do doente e notificador, estas seriam as informações mínimas necessárias, contudo e de modo a agilizar e facilitar o caso, a informação fornecida deverá conter o maior número de dados possível<sup>18</sup>.

#### 6.4. Gestão de resíduos e sustentação ambiental

Como em todas as farmácias, no decorrer das atividades profissionais há produção de resíduos de vários tipos que necessitam de cuidados diferentes na eliminação.

A farmácia Sant'Ana tem o cuidado de eliminar e separar corretamente estes resíduos, nomeadamente:

- Resíduos urbanos: são separados em caixotes do lixo, tendo em vista uma separação ecológica.
- Produtos, medicamentos de saúde que as devoluções aos laboratórios não foram aceites e seguem para quebra, sendo anualmente contactada uma empresa certificada na eliminação destes tipos de resíduos.

- Resíduos cortantes, agulhas, lancetas, seringas provenientes do GAP que são descartadas para contentores amarelos (contentor de recolha de resíduos hospitalares do Grupo IV).

- Embalagens, blisters de medicamentos em desuso trazidos pelos utentes: são recolhidos pela VALORMED.

Destaco entre estas a Valormed, uma entidade sem fins lucrativos que é responsável pela recolha e tratamento seguro dos resíduos de embalagens vazias e dos medicamentos fora de uso. Durante o meu estágio tive a oportunidade de alertar vários utentes para a entrega de embalagens em desuso, promovendo assim uma correta eliminação de vários resíduos. Verifiquei, também, que para vários utentes já era uma prática habitual a entrega dos seus medicamentos inutilizáveis, o que foi bastante positivo e que acaba por demonstrar uma consciencialização da população pelo bem-estar do ambiente<sup>19</sup>.

Na farmácia existe um contentor da Valormed na zona de atendimento e assim que este estiver cheio é selado e recorrendo ao SIFARMA imprime-se um talão com a identificação da farmácia, o número de série do caixote e é necessário a assinatura do farmacêutico e do armazenista que vier buscar o contentor.

A colaboração entre as farmácias e estas entidades é uma mais valia e um grande apoio ao meio ambiente, sendo todo este processo um grande passo para um desenvolvimento sustentável.

## **7. Dispensa de Medicamentos<sup>20</sup>**

A dispensa de medicamentos é uma atividade farmacêutica muito importante e requer grande responsabilidade.

No ato da dispensa é fundamental que toda a informação pertinente seja transmitida de forma simples e clara aos utentes, nomeadamente o modo de administração, posologia, condições de conservação, possíveis efeitos adversos, duração do tratamento e contraindicações. O farmacêutico deve garantir a compreensão das informações por parte dos utentes, pois muitas vezes nem é o próprio doente que vai à farmácia levantar os medicamentos, sendo assim essencial que tudo seja corretamente percebido, para que todo o esquema farmacoterapêutico seja cumprido. Em forma de completar a informação verbal recorre-se muitas vezes a informação escrita, esquemas e imagens, sendo uma grande ajuda para os utentes, o que permite também um acesso a essa informação a qualquer altura do dia.

Desde início que a farmácia Sant'Ana me apresentou ambos os SIFARMA, o SIFARMA 2000 e o mais recente, sendo os módulos de atendimento diferentes, mas igualmente úteis e utilizados no dia-a-dia.

## 7.1. Prescrições médicas<sup>21</sup>

### 7.1.1 Tipos de receitas médicas

Existem vários tipos de receitas, as receitas materializadas (manuais e eletrônicas) e desmaterializadas (eletrônicas).

Atualmente as receitas manuais estão a entrar em desuso e devem ser apenas passadas em situações excepcionais, tais como: falência informática, inadaptação do médico prescritor, prescrição no domicílio ou até um máximo de 40 receitas por mês. Aquando da receção deste tipo de receitas é necessária uma atenção especial e verificação por parte do farmacêutico, sendo preciso imprimir no verso da receita a informação sobre os medicamentos escolhidos e participações. Para além disto, deve também estar presente no verso da receita, a assinatura do utente conforme este realizou o seu direito de opção, assinatura do farmacêutico, e deve-se ainda carimbar e datar. Importante também referir que estas receitas manuais apenas podem ter uma via.

As receitas desmaterializadas são receitas eletrônicas acessíveis por equipamentos eletrónicos (telemóvel, e-mail) e podem ser acedidas pelo utente via a aplicação MySNS Carteira.

De um modo geral, as receitas eletrônicas trouxeram inúmeras vantagens, principalmente na facilidade na leitura das receitas, na redução de erros na interpretação da caligrafia dos médicos e na possibilidade dos doentes poderem ir levantando os seus medicamentos à medida que vão precisando, uma vez que estas, ao contrário das anteriores, podem ser renováveis e assim sendo apresentar mais do que uma via, reduzindo desta forma idas desnecessárias aos centros de saúde ou aos hospitais.

### 7.1.2 Validação e análise de prescrições médicas

Para a validação de qualquer tipo de receita é muito importante que estejam presentes certos elementos relativos à medicação, nomeadamente a denominação comum internacional (DCI), dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem, código nacional de prescrição eletrónica de medicamentos, de forma a permitir a correta identificação da medicação prescrita.

Contudo, existem certas situações em que é permitido que a prescrição seja feita através do nome de marca comercial, tais como quando o medicamento apresenta margem ou índice terapêutico estreito, reação adversa a um medicamento com a mesma substância ativa mas com diferente nome comercial e prescrição de um medicamento que garanta a continuidade do tratamento superior a 28 dias.

As receitas eletrónicas desmaterializadas são validadas no momento em que os seus códigos de acesso e dispensa são introduzidos no sistema informático.

As receitas eletrónicas materializadas devem apresentar ainda, o número de receita, o local de prescrição, a identificação e assinatura do médico, nome e número beneficiário do utente, regime de comparticipação e validade da receita (30 dias ou 6 meses).

No que diz respeito às receitas manuais, para além de apresentarem os elementos já referidos, precisa ainda de se verificar o cumprimento de certos requisitos, particularmente:

- Vinheta de identificação do local de prescrição (não é obrigatório);
- Vinheta de identificação do médico prescritor;
- Vinheta verde se a prescrição é referente a um pensionista abrangido por um regime especial de comparticipação;

Em relação ao número de embalagens que podem ser prescritas difere consoante os tipos de receita. Nas receitas materializadas (manual e eletrónica) o número de medicamentos não deve ser superior a quatro por receita e em termos de embalagens estas não devem ultrapassar 4 por receita ou 2 do mesmo medicamento (excetuando medicamentos de dose unitária que podem ser prescritas 4 embalagens). Relativamente às receitas desmaterializadas, o número total de embalagens por medicamento pode ser até 6 ou de 12 embalagens em medicamentos de dose unitária, em ambos os casos para tratamentos de longa duração.

Mensalmente, devem ser dispensadas apenas 2 embalagens de medicamentos similares ou 4 embalagens de medicamentos com dose unitária. Atualmente, em situação pandémica é muito importante que este procedimento ocorra, de modo a que não haja falta de medicação e de forma a satisfazer as necessidades da população de uma forma equitativa<sup>20</sup>.

Após a verificação e validação das receitas médicas, o farmacêutico tem o dever de analisar pormenorizadamente o esquema terapêutico apresentado, descartando possíveis contraindicações e interações medicamentosas.

### 7.2. Medicamentos sujeitos a receita médica<sup>22</sup>

Os medicamentos que necessitam de receita médica para que possam ser dispensados são aqueles que: constituem um risco para a saúde do doente quer sejam utilizados para o fim a que se destinam ou para outras finalidades; contenham substâncias que necessitam de mais estudos aprofundados, devido à sua atividade ou reações adversas; são administrados por via parentérica.

É extremamente importante que no momento da dispensa o farmacêutico consiga detetar, caso ocorram, erros na medicação e que os consiga resolver. Os problemas relacionados com o medicamento se não forem detetados podem causar problemas e um desequilíbrio na saúde dos doentes. Os mais usuais são incorreta administração, duplicação da medicação, doses e terapia instituída inadequada, incorreta conservação, interações medicamentosas, falta de adesão por parte do doente, entre outras.

No momento da dispensa, os utentes devem ser informados da existência de medicamentos similares/genéricos que apresentam um preço mais barato, e conseqüentemente mais acessível, comparativamente às marcas comerciais. A farmácia é obrigada a ter em stock, 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 (PVP5). Após toda a exposição da informação ao utente, cabe a este decidir qual o medicamento que irá levar, exercendo assim o seu poder de escolha<sup>20</sup>.

Um dos obstáculos que senti no decorrer do meu estágio, a nível do atendimento, foi no momento da escolha da marca ou do genérico dos medicamentos por parte dos utentes, pois muitas vezes estes apenas conheciam o medicamento pela sua embalagem, que muitas vezes é sujeita a alterações pelo laboratório, o que dificulta a identificação. Para a resolução destas situações o histórico do utente, disponível no SIFARMA, foi sempre muito útil, facilitava o atendimento e reduzia o tempo despendido à procura dos medicamentos.

### 7.3. Medicamentos sujeitos a receita médica especial psicotrópicos e estupefacientes<sup>22</sup>

Medicamentos que contenham na sua composição substâncias classificadas como psicotrópicas ou estupefacientes estão sujeitos a serem prescritos mediante uma receita médica especial. Estas substâncias podem ser indevidamente utilizadas (fins ilegais) e causar toxicod dependência, por esta razão devem sempre ter um controlo e legislação muito rigorosa.

No ato da dispensa o farmacêutico deve conferir se o medicamento em causa se encontra prescrito isoladamente, no caso de prescrições materializadas ou manuais. Para além disso, o SIFARMA, aquando da dispensa destes medicamentos, solicita o registo de dados tanto do utente como da pessoa adquirente; nomeadamente:

- Nome completo;
- Idade;
- Dados do documento de identificação (nº cartão de cidadão/ carta de condução e sua validade);

No final do atendimento o talão criado apresenta os dados referidos acima e ainda: o número da prescrição, nome da farmácia, número da conferência de faturas, registo do medicamento, quantidade dispensada e data da dispensa.

Após a dispensa é arquivado, num dossiê próprio, o comprovativo de dispensa destes medicamentos juntamente com fotocópias das receitas manuais ou materializadas, por um período de 3 anos.

Na farmácia Sant'Ana a contagem física das existências dos psicotrópicos e estupefacientes é verificada semanalmente. Mensalmente é impressa a listagem das saídas dos psicotrópicos e estupefacientes e conseqüentemente verificada, estes documentos juntamente com as receitas manuais digitalizadas relativas aos psicotrópicos são enviados ao INFARMED. Anualmente a listagem de entradas e saídas destes medicamentos é enviada também ao INFARMED.

#### 7.4. Medicamentos não sujeitos a receita médica<sup>20,23</sup>

Os MNSRM têm uma forte ligação com a automedicação, pois são muito utilizados pela população para o tratamento de sintomas e problemas de saúde sem gravidade e que não necessitam de ir ao médico. Contudo, estes medicamentos se usados incorretamente poderão causar problemas clínicos e por este motivo, durante a sua dispensa é essencial uma intervenção farmacêutica, de modo a que o medicamento mais adequado seja dispensado à pessoa correta.

Hoje em dia, muitos MNSRM não se encontram apenas disponíveis em farmácias, o que facilita o acesso por parte dos utentes, mas infelizmente acaba por haver um abuso e por vezes um uso irracional. É assim fundamental, que haja uma supervisão da automedicação, e de forma a que o farmacêutico tenha um maior controlo perante os medicamentos dispensados, houve a criação da “Terceira Lista”, uma lista que engloba alguns medicamentos que apesar de não serem sujeitos a receita médica, apenas podem ser

dispensados em farmácias (MNSRM-EF), devido principalmente aos seus perfis de segurança.

Assim, de maneira a evitar problemas relacionados com medicamentos e incompatibilidades (agravamento de doenças concomitantes, camuflar sintomas de doenças mais graves, interações medicamentosas) é fulcral a presença de um farmacêutico que conhece todos os medicamentos disponíveis e que simultaneamente com a elaboração de perguntas-chaves dirigidas ao utente, ajudam o farmacêutico a selecionar o medicamento mais apropriado.

#### 7.5. Regimes de comparticipação<sup>20,24</sup>

As comparticipações destinam-se a medicamentos sujeitos a receita médica e têm como principal objetivo, facilitar o acesso ao medicamento por parte da população, mesmo a mais desfavorecida. As comparticipações podem ser feitas através de um regime de comparticipação geral (que abrange todos os utentes do SNS), o regime de comparticipação especial e comparticipações feitas por outras entidades (regimes de comparticipação complementares). Assim, os utentes apenas pagam a diferença entre o PVP total do produto e o valor da comparticipação em questão.

No que diz respeito ao regime de comparticipação geral, o estado paga uma percentagem do preço do medicamento consoante a sua classificação farmacoterapêutica: escalão A – 90%; escalão B – 69%; escalão C – 37%; escalão D – 15%.

Em termos do regime de comparticipação especial, os pensionistas usufruem de 95%, 84%, 52% e 30%, consoante o escalão A, B, C e D, respetivamente. Ainda dentro deste regime ainda se encontram utentes com certas patologias (por exemplo diabetes) e os cidadãos estrangeiros com estatuto de refugiados ou com direito de asilo em Portugal.

Nas receitas materializadas é necessário indicar com a letra “R” caso seja o regime de comparticipação de pensionistas e com a letra “O” para regimes complementares abrangidos por despacho/diplomas específicos, os quais devem estar indicados obrigatoriamente na receita para que haja comparticipação.

Estes regimes de complementaridade podem ser associados ao regime geral de comparticipação, o que torna o preço total a pagar pelo utente relativamente a um medicamento ainda mais reduzido. Nestes regimes o utente tem que apresentar o cartão que contem o número de beneficiário e que fica registado na fatura de complementaridade, que posteriormente terá que assinar.

No decorrer do meu estágio, o SNS revelou ser a entidade mais envolvida nas participações, seguindo-se o regime do Fundo Especial de Segurança Social do Pessoal da Indústria dos Lanifícios (LA), uma vez que a Covilhã era o berço das indústrias têxteis.

## **8. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde**

As farmácias dispõem aos seus utentes uma vasta gama de produtos, não só os MSRM ou MNSRM, como também outros produtos de saúde que ajudam a complementar e manter a saúde e bem-estar da população.

### **8.1. Dermocosmética<sup>25</sup>**

Um produto cosmético define-se como: “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”. A entidade responsável pela segurança, qualidade e regulação dos produtos cosméticos é o INFARMED.

A farmácia Sant’Ana apresenta várias marcas e todas estas compreendem uma variadíssima gama de produtos, de modo a que consigam responder a todas as necessidades da população, dispondo de um amplo leque de produtos, desde cremes, loções, géis, spray, distribuídos por várias classes, possui produtos para: antienvelhecimento, pele acneica, higiene corporal e íntima, hidratação da pele, proteção solar, pele atópica, uso capilar, cuidado do bebé e grávidas, cuidado dentário, entre outros. Todos estes produtos são de fácil acesso aos utentes e estão arrumados por classes, e com a ajuda e aconselhamento por parte dos farmacêuticos, o utente facilmente encontra o produto de que precisa.

A dermocosmética é um setor que maiores desafios traz aos farmacêuticos, sendo também necessário uma continua atualização, devido ao aparecimento e rápida rotatividade de novos produtos.

### **8.2. Fitoterapia e Suplementos alimentares<sup>22,26</sup>**

O suplementos alimentares são: “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes (vitaminas, hidratos de carbono, fibras, proteínas) ou

outras com efeito nutricional ou fisiológico que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida.”

Tal como substâncias ativas medicamentosas, os suplementos podem ser comercializados sob várias formas farmacêuticas, como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes como saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas, o que por vezes torna difícil a perceção e distinção relativamente aos medicamentos, por parte dos utentes. A entidade responsável pela segurança, qualidade e regulação destes produtos é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

Perante a dispensa deste tipo de produtos devemos ter em conta certos parâmetros do utente, de modo a adequar e a dispensarmos o produto certo para a pessoa certa. É essencial alertar o utente que a toma do suplemento alimentar não substitui de forma alguma uma alimentação saudável e equilibrada, nem têm a função de curar, restaurar ou corrigir funções fisiológicas como os medicamentos.

Marcas como Centrum, Absorvit, Viterra, Magnésio-OK, são gamas de suplementos alimentares aconselhadas e adquiridas na farmácia.

Os Medicamento à base de plantas são: “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”. Estes tipos de produtos são principalmente solicitados pelos utentes idosos, que se baseiam muito na medicina tradicional e nas plantas medicamentosas com que tiveram contacto durante a sua vida.

Na farmácia Sant’Ana é habitual a procura de chás e produtos para infusão, nomeadamente das marcas: arkopharma, Manasul, Herbis.

### 8.3. Produtos para alimentação especial<sup>27,28</sup>

Os “géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, são adequados ao objetivo nutricional” de determinados grupos de pessoas. Têm como principal objetivo satisfazer as necessidades nutricionais, podendo substituir parcial ou integralmente a alimentação dos pacientes.

Na farmácia Sant’Ana destaco os produtos dietéticos para alimentação infantil, dispondo de algumas marcas de aleitamento artificial, nomeadamente NAN, Nutribén, Aptamil, Novalac, existindo diversas classificações, consoante as condições e idade do bebé: formulas

hipoalergénicas (HÁ), antirregurgitação (AR), Antiobstipação (AO), Antidiarreica (AD), anticólica (AC).

Por outro lado, dispõe também de alguns produtos para fins medicinais específicos, nomeadamente produtos hiperproteicos e hipercalóricos, como o Fortimel, Resource que se destinam principalmente a indivíduos que tenham dificuldade na deglutição, digestão ou absorção de alimentos devido a certas patologias incapacitantes.

Devido a colaboração da farmácia com uma nutricionista, também vários produtos dietéticos de restrição calórica e redução de peso estão disponíveis para os utentes e são recomendados nas consultas de nutrição, nomeadamente da gama EasySlim.

#### 8.4. Medicamentos uso veterinário (MUV)<sup>29</sup>

O MUV é toda a “substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas, do animal, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou a restaurar, corrigir ou modificar as suas funções orgânicas”. A entidade responsável pela segurança, qualidade e regulação destes produtos é a DGAV.

Tal como os medicamentos de uso humano, estes também provocam efeitos adversos e deve-se ter em atenção as suas contraindicações e posologias, como também o peso e idade do cão, de modo a aconselhar corretamente os donos, não prejudicando as vidas dos animais.

Na farmácia Sant’Ana, no decorrer do estágio, os MUV mais procurados foram a pílula (Pilusoft), antiparasitários internos (Drontal e Strongid e TeniVet) e externos (ampolas da Frontline, Advantix, ou coleiras, Scalibor, Seresto). Para além disto, apesar da farmácia não pertencer a uma zona rural, é bastante procurada pelos seus produtos direcionados principalmente para animais domésticos.

Durante o meu estágio presenciei a nova colaboração com a marca Patta, que apresenta um leque de produtos que passam por várias áreas: saúde e proteção, cuidados diários e nutrição. Conjuntamente ocorreu uma reorganização destes produtos na farmácia, acabando por dar maior destaque ao espaço animal.

Uma vez que durante o MICF não tive a oportunidade de abordar esta área relativa aos medicamentos de uso veterinário, a aprendizagem sobre estes medicamentos foi um novo desafio e expandiu os meus conhecimentos, tendo sido necessário um maior investimento da minha parte nesta aprendizagem.

### 8.5. Dispositivos médicos<sup>30</sup>

O Dispositivo médico é definido como qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, destinado 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. Tal como os medicamentos, os dispositivos médicos são regulados pelo INFARMED.

Os dispositivos médicos são divididos em várias classes: I (baixo risco), IIa e IIb (médio risco) e III (alto risco). Esta classificação tem em conta o tempo de contacto com o corpo humano e a vulnerabilidade deste, os possíveis riscos da sua utilização, o grau de invasão, sistemas anatómicos afetados.

Na farmácia Sant'Ana encontram-se disponíveis dispositivos pertencentes ao grau I e II, nomeadamente sacos coletores de urina, fraldas, meias de compressão, pulsos e joelheiras plásticas, canadianas, seringas e agulhas, luvas, termómetros, algodão, lancetas, canetas de insulina, testes de gravidez, entre outros.

## 9. Outros serviços de saúde prestados

A farmácia Sant'Ana também disponibiliza aos seus utentes vários serviços como: medição de parâmetros bioquímicos (glicémia, tensão arterial, colesterol total e os parâmetros antropométricos), vacinação (realizada pelos farmacêuticos com aptidões adequadas como a enfermeira), consultas de enfermagem e nutrição. Todos estes serviços são prestados no GAP, que se encontra devidamente equipado e assegura a privacidade dos utentes. Os aparelhos de medição são calibrados anualmente pelas empresas responsáveis pela sua manutenção e os certificados de calibração são corretamente guardados no dossiê específico.

Previamente à execução de qualquer medição de parâmetros bioquímicos é feita uma anamnese de modo a averiguar as rotinas e hábitos de alimentação dos utentes. Após a obtenção e análise da anamnese e dos resultados dos parâmetros bioquímicos o farmacêutico procede a um aconselhamento com o objetivo de corrigir e modificar os hábitos menos saudáveis, melhorando o controlo de possíveis patologias existentes, como também a saúde e qualidade de vida dos seus utentes.

Estes serviços são fundamentais para uma contínua monitorização e seguimento dos utentes com certas patologias: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemias, obesidade. Ainda é importante destacar que o atendimento personalizado, uma vez que ao assegurar a

privacidade e um maior conforto para os utentes, torna mais fácil uma boa comunicação entre utente-farmacêutico e leva à tomada de decisões relativas à terapêutica e aconselhamento farmacêutico mais pormenorizadas, individualizadas e adequadas.

## **10. Contabilidade e Gestão**

### **10.1. Gestão de recursos humanos**

Para um bom funcionamento da farmácia é necessário a execução de várias tarefas, sendo assim crucial uma boa organização entre os colaboradores da farmácia Sant'Ana. Tendo em mente este objetivo, anualmente, a diretora técnica distribui várias funções entre os trabalhadores segundo as suas categorias profissionais, de modo a que tudo funcione em pleno.

Como referi anteriormente, a farmácia Sant'Ana é composta por uma equipa de vários profissionais: farmacêuticos, técnicos de farmácia, auxiliares de farmácia. No decorrer do meu estágio as responsabilidades atribuídas aos farmacêuticos passaram pela gestão e organização do GAP e laboratório, elaboração de encomendas, devoluções e regularizações de devoluções, gestão de quebras, controlos de validade, disposição dos produtos na zona de atendimento. No que diz respeito aos técnicos de farmácia e auxiliares de farmácia, competiu-lhes principalmente a receção de encomendas e respetiva arrumação no armazém, gestão do cartão saúde e campanhas promocionais. A diretora técnica é a principal responsável pelos assuntos contabilísticos, financeiros, documentos burocráticos e receituário.

### **10.2. Receituário**

Ao longo do meu estágio, tive a oportunidade de assistir e ajudar nas tarefas realizadas no final do mês de abril, juntamente com as tarefas habituais do final do dia.

Em termos de tarefas de final de dia, presenciei a verificação e fecho do multibanco e de caixa, sendo verificado o valor teórico total faturado pelo multibanco e em numerário (valor indicado no SIFARMA 2000) com os talões/faturas/recibos e valor monetário físico.

No final do mês existem outras tarefas aditivas às que já se realizam no final do dia, especialmente, a regularização de devoluções de notas de crédito e de produtos não aceites pelos laboratórios (principalmente devido ao prazo validade, que acabam por seguir para quebra), realização de quebras, controlo e fecho do receituário mensal.

De entre estas destaca-se principalmente o receituário, que é composto pelas receitas manuais compartilhadas pelo SNS e os restantes talões respetivos às participações de outras entidades. Aquando da receção das receitas, ao longo do mês, o SIFARMA automaticamente organiza e atribui um código às receitas: número de receita/lote/série, em que cada lote apresenta apenas 30 receitas. Ao longo do mês as receitas manuais são verificadas duplamente e arrumadas no *backoffice*. No último dia do mês é necessário verificar todo o receituário e se coincide com a informação presente no SIFARMA 2000, verificando novamente na frente da receita a presença da assinatura do médico, data, exceção legal, vinheta do médico, no verso a assinatura do utente, do farmacêutico, carimbo e data.

Para reaver o valor das participações, as receitas devem ser enviadas por correio para as entidades responsáveis, onde estas analisam minuciosamente a autenticidade e validade das receitas. Para que esta análise seja realizada com sucesso é imprescindível que as receitas tenham no seu verso a fatura assinada pelo utente e sejam acompanhadas pelos seguintes documentos: verbete, relação resumo de lotes, guias de faturação (caso sejam pedidas pelas entidades).

Assim, receitas compartilhadas pelo SNS são enviadas para o Centro de Conferência de Faturas, as participações feitas por outras entidades são enviadas para a ANF que depois reencaminha toda a documentação para a entidade respetiva.

### 10.3. Contabilidade/Faturação

A componente contabilística e financeira da farmácia é extremamente importante e muitas vezes é essencial que haja um contabilista responsável pela sua gestão, o que acontece na farmácia Sant'Ana.

Existem vários documentos contabilísticos com que tive contacto durante o meu estágio na farmácia, particularmente:

- Guia de remessa: documento que apresenta a documentação dos produtos a serem transportados dos fornecedores/laboratórios até à farmácia;

- Fatura: documento emitido quando se adquire um bem ou serviço, e onde está discriminado qual o produto/serviço adquirido e o seu preço unitário (por exemplo: faturas emitidas pelos fornecedores);

- Recibo: documento de comprovativo de pagamento com validade fiscal, podendo ser a farmácia a emitir recibos para os utentes no ato de pagamento, ou os fornecedores para a farmácia, no momento em que esta procede ao pagamento de uma fatura;

- Nota de devolução é documento que acompanha o produto devolvido. Os documentos originais e duplicados seguem para o fornecedor e transportador, respetivamente, enquanto o triplicado permanece na farmácia;

- No ato de cada devolução é necessário alertar a Autoridade Tributária, sendo obrigatório o envio eletrónico da Guia de Transporte que deve também acompanhar o produto durante o seu transporte;

- Nota de crédito: documento onde se encontra registado a restituição do valor monetário de algum produto. Acontece principalmente quando ocorre uma devolução e esta é aceite e em vez de devolverem um produto semelhante, devolvem o valor monetário como nota de crédito;

- Nota de débito: é o contrário da nota de crédito, mas ambas são documentos retificativos que permitem corrigir o valor de uma fatura;

- Documento relativo às quebras;

- Inventário: é o levantamento de todos os produtos existentes na farmácia num determinado momento. Anualmente, na farmácia Sant'Ana realiza-se um inventário.

## **11. Impacto da Covid-19 na sociedade**

Atualmente, com a presença da Covid-19 na sociedade estamos perante uma nova realidade de vida. Vários hábitos e estilos de vida tiveram que ser ajustados e modificados de modo a que houvesse, não só uma maior proteção pessoal, como também da comunidade geral.

Diversas medidas foram implementadas no interior da farmácia, de maneira a que continuasse a ser um ambiente seguro e confortável para toda a população e colaboradores, tais como o uso obrigatório de máscaras, presença de álcool desinfetante nas entradas, saídas e nos balcões de atendimento, existência de acrílico nos postos de atendimento, desinfeção de bancadas e terminais de multibanco entre cada atendimento, redução do número de utentes dentro da farmácia e exigência de distância de segurança entre todas as pessoas. Para além das mencionadas acima, em termos medidas internas da farmácia, efetuou-se a divisão dos profissionais de saúde em equipas, de modo a que estas trabalhassem em espelho e assim assegurassem o contínuo funcionamento da farmácia, caso algum elemento de uma das equipas contraísse Covid-19 e toda a equipa tivesse que realizar quarentena.

Um grande obstáculo que a Covid-19 trouxe foi a redução da proximidade entre profissional de saúde e utente, dificultando ainda mais a comunicação entre ambos os elementos.

Durante o meu estágio, notei grande dificuldade na compreensão das necessidades do utente devido ao uso de máscara, assim como na interpretação dos nossos aconselhamentos por parte dos utentes, tendo sido crucial e necessário o maior uso de algumas medidas, tais como a elevação da voz, uso de linguagem não verbal, uso de maior quantidade de folhetos informativos. Na minha opinião, para uma maior proximidade entre profissional de saúde e utente, é essencial o contacto visual e as expressões faciais, uma vez que isto ajuda bastante na interpretação do comportamento dos utentes e compreensão verbal e não verbal de ambas as partes, e a máscara acabou por nos privar disso.

Com a pandemia, surgiu uma grande disseminação de informação falsa, sendo um grave problema e com difícil resolução, o que acabou por gerar pânico na comunidade e a população ganhou medo de ir aos hospitais, acabando por não ser seguida em consultas e consequentemente a evolução da doença não era acompanhada, vários medicamentos de dispensa hospitalar não eram levantados, não havendo continuidade da terapia instituída. Nas farmácias a aquisição de medicamentos aumentou, acabando por levar à escassez de medicamentos de primeira linha. Assim, com vista em diminuir os problemas referidos anteriormente e de forma a suprimir todas as necessidades da população, implementaram-se regras:

- Dispensa de apenas 2 embalagens de medicamentos por mês. No entanto, por vezes, devido à necessidade de dispensar uma maior quantidade de embalagens, as farmácias podem fazê-lo consoante as seguintes justificações: caso a posologia assim o exija, tenha ocorrido perda ou roubo de medicamentos, o utente tenha dificuldade em se deslocar à farmácia ou esteja ausente do país durante um período prolongado<sup>20</sup>;

- Descentralização de medicamentos hospitalares para a farmácia comunitária;

#### 11.1. Descentralização de medicamentos hospitalares para a farmácia comunitária

Vários MSRM são dispensados exclusivamente em meio hospitalar, tendo por base diversas razões: o seu perfil de segurança, a exigência de um maior controlo e monitorização dos efeitos adversos, ou simplesmente porque o hospital é o local mais adequado e com o equipamento apropriado para proceder a administração de medicamentos, nomeadamente de administração parentérica. Contudo, existem vários grupos de medicamentos que são dispensados em regime de ambulatório, em que são os próprios doentes que realizam a sua administração em casa, podendo ser estes descentralizados para as farmácias comunitárias.

O principal objetivo da descentralização de medicamentos hospitalares, foi o bem-estar e segurança dos doentes, que na maioria pertencem aos grupos de risco. Assim, a pedido do utente, os seus medicamentos hospitalares são dispensados pela farmácia comunitária

habitual, não sendo necessário deslocar-se ao hospital, o que se torna mais cómodo e ao mesmo tempo garante a continuidade do tratamento.

A articulação das farmácias comunitárias com as farmácias hospitalares possibilitou uma otimização dos resultados terapêuticos, mantendo a qualidade de vida dos utentes e o acesso à saúde, conseguindo ao mesmo tempo aliviar um pouco os serviços hospitalares para possíveis doentes covid.

Durante o meu estágio presenciei a dispensa de alguns medicamentos hospitalares, devido à articulação da farmácia Sant'Ana com outros hospitais do país, nomeadamente o Centro Hospitalar Universitário de Coimbra e Centro Hospitalar Universitário de Lisboa, o que facilitou a deslocação dos utentes às farmácias da sua localidade, como reduziu custos em deslocações a hospitais do resto do país.<sup>31,32</sup>

### 11.2. Testes Covid-19 na Farmácia

Durante o meu estágio iniciou-se a venda de testes rápidos de antigénio para a deteção da Covid-19, sendo necessário no ato da dispensa, a explicação do procedimento correto para a utilização do teste. Caso o resultado do teste fosse positivo o utente teria que informar o SNS 24, contudo a existência de um teste negativo não garantia a inexistência da doença, sendo sempre necessário a contínua monitorização e implementação de medidas de segurança, caso tivesse estado na presença de um indivíduo positivo ou tivesse sintomas sugestivos da Covid-19.

O kit de testes presente na farmácia é constituído por um folheto de informação, tubos de colheita com o reagente, zaragatoa, cassete de testagem.<sup>33</sup>

### 11.3. Programa de Testagem Cruz Vermelha Portuguesa - Universidade da Beira Interior

No decorrer do estágio voluntariei-me para a execução de testes Covid-19 aos alunos, docentes e funcionários da Universidade da Beira Interior, que se realizaram nos diferentes polos da universidade (Faculdade de Ciências da Saúde, Polo principal - Fabrica do Moço, Pavilhão Desportivo, Faculdade de Engenharia, Faculdade de Ciências Sociais e Humanas). Na testagem houve uma integração de uma equipa multidisciplinar, constituídas por profissionais de saúde já formados (médicos, farmacêuticos, enfermeiros), alunos de saúde (finalistas de medicina, finalistas de ciências Farmacêuticas) e administrativos.

Na realização dos testes Covid-19, foi necessária uma adequada proteção, nomeadamente o uso de bata e avental descartável, proteção dos pés, touca, máscara FFP2, viseira, luvas. Posteriormente foi necessário uma boa organização e colaboração entre administrativos e profissionais de saúde para que tudo fosse devidamente identificado e não houvesse atrasos nas recolhas de amostras. Seguidamente, foi fundamental que todo o material estivesse preparado e orientado para se proceder à testagem, em específico: local para o paciente se sentar, tubos com reagente, zaragatoa, zona distante do local de recolha das amostras com uma secretária onde se realizava e verificava os resultados dos testes (resultados obtidos após 15-30 minutos), onde as cassetes tinham que estar bem apoiadas e estáveis e uma zona de registo dos dados pessoais das pessoas testadas e respetivo resultado.<sup>33</sup>

## **12. Conclusão**

O estágio em farmácia comunitária foi o culminar de 5 anos de estudos bastante enriquecedores. Foi o momento chave em que me apercebi realmente da realidade das farmácias portuguesas e o papel fulcral que nós, farmacêuticos, desempenhamos na promoção da saúde junto da comunidade em geral.

No decorrer do estágio adquiri várias aptidões e novos conhecimentos que acabaram por complementar a minha aprendizagem e ajudar a tornar-me uma melhor profissional de saúde no futuro.

Ser farmacêutico é desafiante e implica saber moldar a nossa postura e comunicação aos vários utentes e é essencial uma contínua aprendizagem e atualização de conhecimentos, de modo a que consigamos dar resposta a qualquer dúvida ou situação que surja, tendo sempre como base o uso racional do medicamento.

Esta nova experiência foi muito gratificante principalmente devido à equipa da Farmácia Sant'Ana que me acolheu de braços abertos, explicando tudo de forma simples, clara e paciente, sempre disponíveis para me ajudar e tirar quaisquer dúvidas, mas ao mesmo tempo mantendo sempre o profissionalismo e humildade.

### 13. Referências

1. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácia Comunitária, <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/> (accessed 12 March 2021).
2. Decreto-Lei n.º 53/2007, de 8 de março. Diário da República, Série I de 2007-03-08, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/53-2007-519221> (2007).
3. ANF – Associação Nacional de Farmácias. . Medicamentos? Ligue 1400, <https://www.1400safe.pt/> (accessed 12 March 2021).
4. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Diário da República, Série II de 2014-07-30, <https://dre.pt/dre/detalhe/deliberacao/1502-2014-55031018> (2014).
5. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Cons Nac da Qualidade, 3ª edição 2009; 3ªEdição: 53.*
6. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República, Série I de 2018-04-09, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/97-2018-115006162> (2018).
7. Decreto-Lei n.º 75/2016 de 8 de novembro. Diário da República, Série I de 2016-11-08, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/75-2016-75688299> (2016).
8. INFARMED I.P. Circular Informativa N.º 019/CD/100.20.200 de fevereiro de 2015, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1147406/11702347.PDF/79965566-c10c-4d5c-b4a2-af443902dc1e>.
9. Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho. . Diário da República, 1º Suplemento, Série I de 2015-06-30, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/195-c-2015-67644326> (2015).
10. Despacho n.º 4699/2020. Diário da República, Série II de 2020-04-18, <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/4699-2020-131908535> (2020).
11. Laboratórios de Estudos Farmacêuticos. LEF, <https://www.lef.pt/pt/Paginas/default.aspx> (accessed 25 March 2021).
12. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril. Diário da República, Série I-A de 2004-04-22, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251> (2004).
13. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, Série I-B de 2004-06-02, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/594-2004-261875> (2004).
14. Deliberação n.º 1500/2004, de 7 de dezembro. Diário da República, Série II de 2004-12-29, <https://dre.pt/dre/detalhe/deliberacao/1500-2004-3185393> (2004).
15. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Diário da República, Série I-B de 2004-07-01, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/769-2004-517633> (2004).
16. Despacho n.º 18694/2010, de 18 de novembro. Diário da República, Série II de 2010-12-16, <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/18694-2010-2283127> (2010).

17. INFARMED I.P. Farmacovigilância., <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/faq> (accessed 1 May 2021).
18. INFARMED I.P. Portal RAM, <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (accessed 1 May 2021).
19. VALORMED. Como Fazemos, <http://www.valormed.pt/intro/home> (accessed 10 May 2021).
20. INFARMED I.P. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos, [http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790) (accessed 15 May 2021).
21. Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro. Diário da República, 1º Suplemento, Série I de 2016-11-04, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/284-a-2016-75660778> (2016).
22. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, Série I de 2006-08-30, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387> (2006).
23. INFARMED I.P. Deliberação n.º 24/CD/2014, [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219391/024\\_CD\\_2014.pdf/d7eodf7b-c1f4-4ab8-a4cc-765cc215c4bb](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1219391/024_CD_2014.pdf/d7eodf7b-c1f4-4ab8-a4cc-765cc215c4bb).
24. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República, Série I de 2015-07-27, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/224-2015-69879391> (2015).
25. Parlamento Europeu e do Conselho. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro de 2009, <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:pt:PDF> (2009).
26. Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho. Diário da República, Série I-A de 2003-06-28, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/136-2003-693251> (2003).
27. Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, Série I de 2010-06-21, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/74-2010-335468> (2010).
28. Parlamento Europeu e do Conselho. Regulamento (UE) N.º 609/2013 de 12 de junho de 2013, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0609&from=NL> (2013).
29. Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de julho. Diário da República, Série I de 2008-07-29, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810> (2008).
30. Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho. Diário da República, Série I de 2009-06-17, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/145-2009-494558> (2009).
31. Despacho n.º 4270-C/2020. Diário da República, 3º Suplemento, Série II de 2020-04-07, <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/4270-c-2020-131246680> (2020).
32. INFARMED I.P. Circular Normativa N.º 005/CD/550.20.001, de 7 de abril, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3464134/Orientações+sobre+acesso+de+proximidade+a+medicamentos+dispensados+em+regime+ambulatório+de+farmácia+hospitala>

r+no+atual+contexto+de+pandemia+por+COVID-19/282314e4-941a-bae6-29cf-ce4994d3886a.

33. Direção Geral da Saúde. Norma 019/2020 COVID-19, [https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/04/norma19\\_2020\\_atualizacao26mar21.pdf](https://covid19.min-saude.pt/wp-content/uploads/2021/04/norma19_2020_atualizacao26mar21.pdf).



## Capítulo III – Estágio em Farmácia Hospitalar

### 1. Introdução

A Farmácia hospitalar é uma área essencial na promoção de cuidados de saúde e contínua monitorização do estado de saúde dos doentes.

O meu estágio em Farmácia Hospitalar teve lugar na Farmácia do Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira, que se situa no piso 0 do Hospital Pêro da Covilhã e que possui ainda uma Farmácia Satélite no Hospital do Fundão. O estágio decorreu durante 7 semanas distribuídas por quatro setores distintos: Aquisição e Logística, Distribuição em Dose Unitária, Ambulatório e Farmacotecnia, onde pude desenvolver e adquirir novas competências, sob orientação da diretora do serviço, Dr<sup>a</sup> Olímpia Fonseca.

Os serviços farmacêuticos da Covilhã asseguram a presença física de pelo menos um farmacêutico das 9 horas da manhã até as 22 horas da noite e em regime de prevenção entre as 22 horas e as 9 horas do dia seguinte. No Fundão apenas se encontra um farmacêutico às segundas e quintas-feiras entre das 9 horas às 16 horas.

### 2. Recursos Humanos

Para que a farmácia e todas as suas atividades funcionem em pleno e de forma organizada, é necessário a intercolaboração entre vários colaboradores, nomeadamente: farmacêuticos, Técnico Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Operacionais e Assistente Técnico. Esta intercolaboração é essencial e facilita a distribuição dos colaboradores e respetivas responsabilidades por diversos setores da farmácia hospitalar, como a gestão, receção e armazenamento de medicamentos, preparação e distribuição dos mesmos, criação/renovação de informação clínica e científica acerca dos vários medicamentos, farmácia clínica (inclui principalmente farmacovigilância), colaboração em ensaios clínicos e participação em comissões técnicas.

O CHUCB é assim composto por 26 colaboradores, tendo cada um deles as suas funções delineadas, de forma a que haja uma harmonização entre as tarefas de toda a equipa.

### **3. Organização e Gestão dos Serviços Farmacêuticos<sup>1,2</sup>**

Para um bom funcionamento dos SF é necessário uma boa organização e gestão de colaboradores e materiais, para que todos os setores funcionem em pleno e consigam dar resposta a qualquer situação. Os recursos humanos são coordenados pela Direção Técnica, enquanto a gestão de materiais é gerida pelo farmacêutico responsável pelo setor de Aquisições e Logística.

Várias tarefas são atribuídas ao setor de Aquisições e Logística: seleção, aquisição, armazenamento e controlo de existências de medicamentos ou outros produtos de saúde. Todas estas etapas têm como objetivo a redução de preços de aquisição, dos custos de manutenção de stocks, de desperdícios, de ruturas de stock, garantindo, deste modo, que os utentes e serviços de internamento tenham acesso aos medicamentos que necessitam, de forma rápida e segura, tentando sempre atingir a melhor relação custo-benefício possível.

Hoje em dia, os sistemas informáticos vieram a facilitar e agilizar o trabalho desempenhado pelos farmacêuticos, como a todos os outros profissionais de saúde. Neste caso o programa usado no CHUCB: Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), permite a pesquisa de produtos ou medicamentos através do DCI ou Código Hospitalar Nacional do Medicamento, disponibilizando qualquer informação como o grupo farmacoterapêutico, RCM, dosagem, stock existente, marca, último preço de aquisição, perfis de consumo diários, semanais, anuais, produtos abaixo do ponto de encomenda, entre outras. Informações estas, que ajudam muito na análise realizada pelo farmacêutico no momento de tomadas de decisões aquando das aquisições de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde. De muitas outras vantagens, o SGICM permite uma comunicação direta entre SC e SF, permitindo uma rápida satisfação das necessidades.

Este setor apresenta um espaço físico que contempla as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar:

- Gabinete administrativo, local de gestão e coordenação de tarefas deste setor;
- Armazéns consoante o tipo e condições de armazenamentos que os produtos exijam: armazém central de medicamentos, armazém de produtos inflamáveis, sala de arrumação de produtos e injetáveis de grande volume, câmara frigorífica, sala de antissépticos e desinfetantes;
- Farmácia satélite e respetivo armazém no Hospital do Fundão;
- Armazém do setor da dose individual unitária;
- Armazém de quarentena;
- Armazéns deslocalizados (Pyxis™ e carros);

Todas as divisões mencionadas acima, estão de acordo com o Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, tanto a nível de dimensões, como condições de luz, humidade, temperatura, segurança.

### 3.1. Sistema de Aprovisionamento<sup>1-4</sup>

Todo o processo de gestão e aquisição de medicamentos e produtos de saúde começa com a seleção dos mesmos. A seleção dos medicamentos a usar no CHUCB tem como base o Formulário Nacional de Medicamento definido pela Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica. Adicionalmente, para a utilização de medicamentos que não estejam incluídos no Formulário Nacional de Medicamento, estes devem ser propostos à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da instituição que poderá autorizar ou não o seu uso. Posteriormente e de modo a facilitar o conhecimento e utilização, por parte dos profissionais de saúde, o CHUCB criou o seu próprio Guia Farmacoterapêutico, onde engloba todos os medicamentos selecionados. Depois da seleção, o farmacêutico responsável deste setor analisa, todos os dias, os consumos diários, mensais e anuais dos diversos produtos a adquirir (medicamentos, dispositivos médicos, outros produtos de saúde) que estejam iguais ou abaixo do ponto de encomenda. O processo de aquisição baseia-se assim nos perfis de consumos e no cálculo dos pontos de encomenda.

As estimativas de consumo geradas para cada medicamento baseiam-se na sua movimentação de stocks, quantos serviços clínicos necessitam deste produto, se apresenta um consumo regular ou irregular, qual a patologia para que está indicado (doenças frequentes ou raras), número de doentes em tratamento. Todos estes, são parâmetros que o farmacêutico deve ter em conta antes de proceder ao pedido de compra.

Apesar da organização e gestão deste setor ser principalmente da responsabilidade de um farmacêutico, este colabora diretamente com o Serviço de Aprovisionamento e Logística (SAL) do CHUCB. O farmacêutico, após avaliação das necessidades dos SC e SF, elabora um pedido de compra, onde deve estar declarado o número do pedido, descrição do fornecedor, identificação dos produtos de saúde e respetivas quantidades. Seguidamente o Serviço de Aprovisionamento e Logística fica encarregue de emitir uma nota de encomenda com base no pedido de compra do farmacêutico.

No CHUCB de forma a otimizar a gestão de stocks é usada uma ferramenta económica: a análise ABC. Esta análise ajuda a dividir o stock da farmácia em 3 classes de produtos (A, B, C), tendo como base os valores monetários e os consumos (volume de “saídas”). Os produtos pertencentes à classe A representam cerca de 20% da quantidade de produtos, contudo têm um elevado peso monetário, equivalendo a 80% dos custos. Os produtos da

classe B representam entre 20% a 25% das existências, mas refletem 15% do valor monetário. Por fim a classe C engloba a maioria dos produtos (60-65%), mas contribuem com um baixo valor monetário (5-10%). A utilização desta ferramenta é bastante vantajosa, pois permite selecionar produtos do stock que deverão ser sujeitos a um maior controlo e monitorização, tendo em vista diminuir eventuais prejuízos.

### 3.2. Sistema e Critérios de Aquisição<sup>5,6</sup>

Como referi anteriormente, a aquisição de produtos de saúde, requer uma articulação entre os SF, nomeadamente o farmacêutico responsável, e o Serviço de Aprovisionamento e Logística. Existem vários métodos de aquisição de produtos:

- Concursos públicos: A maior parte das aquisições são realizadas desta forma. Os Serviços Partilhados do Ministério da Saúde são responsáveis pelos contratos públicos, onde está disponível online o “Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde”. Nestes contratos os fornecedores são previamente definidos, não tendo os hospitais qualquer papel nestas escolhas. Estes concursos trazem muitas vantagens, simplificando as condições de aquisição e garantindo a transparência durante todo o processo.

- Concursos limitados: Já são da responsabilidade dos hospitais, e são usados principalmente para a aquisição de produtos que não pertençam ao “Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde”. Os próprios hospitais tendo como base as previsões de consumo futuras, realizam este concurso tendo em mente vários critérios de seleção, como a existência de AIM, licença de fabrico, embalagens certificadas e adequadas ao uso, qualidade do fornecedor, preço, entre outros. Deste modo escolhem o fornecedor que mais vantagens e benefícios trata.

- Obtenção de Autorização de Utilização Especial (AUE): destina-se a medicamentos que não possuem AIM em Portugal, pelo que o INFARMED deve autorizar o pedido de AUE. Estes pedidos apenas devem ser realizados quando não há alternativas terapêuticas em Portugal, e o medicamento em específico é essencial e imprescindível para a prevenção, diagnósticos e tratamento de alguma patologia. Normalmente, os pedidos, realizam-se anualmente acompanhados com as devidas justificações clínicas e documentação explícita na Deliberação n.º 105/CA/2007, de 1 de março de 2007.

- Negociação direta com o fornecedor/laboratório: realiza-se um pedido a vários fornecedores/laboratórios, de maneira a que estes possam apresentar propostas ao hospital para a aquisição dos produtos, sendo o fornecedor escolhido aquele que trata mais vantagens e benefícios. Um dos parâmetros avaliados pelo hospital, aquando da escolha do fornecedor, é a possibilidade de devolução de produtos que tenham sido enviados

apresentando já com uma validade curta, sendo estes aceites por parte do fornecedor/laboratório. O fornecedor mais usual é a Plural.

- Pedidos urgentes: efetuados a farmácias comunitárias localizadas nas proximidades. Normalmente englobam produtos que o hospital não consegue adquirir rapidamente através dos distribuidores grossistas.

Sempre que seja necessário a adquirir de estupefacientes e psicotrópicos, o farmacêutico responsável deve preencher o anexo VII, que deve posteriormente acompanhar a nota de encomenda.

Excecionalmente, podem ocorrer ruturas de stock devido a consumos muitos irregulares ou por atrasos de entregas de encomendas. Nestas situações, que são passíveis de ocorrer, pois não temos controlo sob estes fatores, o Farmacêutico responsável por este setor deve estar apto a agir e procurar alternativas terapêuticas para o medicamento em falta ou contactar outros hospitais que tenham stocks disponíveis (caso seja urgente). No entanto, de forma a prevenir estas situações e a colmatar falhas externas ao hospital, todos os medicamentos e produtos de saúde apresentam um stock de segurança.

### 3.3. Receção e conferência de produtos adquiridos<sup>7-9</sup>

A receção inicia-se com a descarga das encomendas nas instalações apropriadas da farmácia, com fácil acesso ao exterior. Após receção prévia e registo de entrada dos medicamentos pelos colaboradores do SAL (comparação entre a guia de remessa e a nota de encomenda), estes seguem para os SF onde se procede à sua conferência, pelo TSDT. Antes da conferência, os artigos de frio são imediatamente colocados nas câmaras frigoríficas, onde serão posteriormente conferidos.

Durante a conferência deve-se verificar se as quantidades enviadas foram, de facto, as quantidades encomendadas (verificação quantitativa) e quais os produtos rececionados (verificação qualitativa). Caso ocorra algum erro ou não conformidade o TSDT deve informar o farmacêutico.

Cada encomenda é acompanhada por duas guias de remessa onde está indicado o lote e prazo de validade, estas são igualmente conferidas tanto pelo SAL, como pelo SF. Embalagens danificadas ou produtos que não tenham cumprido as condições de conservação devem ser recusados e devolvidos sempre que possível ao fornecedor ou então enviados para abate. Após conferência, cada serviço fica com uma guia de receção.

Alguns produtos farmacêuticos exigem uma maior documentação e cuidados acrescidos, nomeadamente:

- Derivados do plasma, interferons, matérias-primas necessitam de ser acompanhados com os seus boletins de análises e por vezes fichas de segurança.

- Medicamentos citotóxicos devem ser rececionadas separadamente dos restantes produtos e armazenados num armazém apropriado e equipado com kit para derrames. Deve ser confirmada a ausência de qualquer derrame ou quebra das embalagens.

- Produtos com prazo de validade inferior a seis meses, só são rececionados após autorização do farmacêutico responsável, depois de analisado seu perfil de consumo dos produtos.

Com o término da receção, deve se proceder ao armazenamento de todos os produtos nos respetivos armazéns, de acordo as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar:

- Produtos inflamáveis no armazém de inflamáveis;
- Desinfetantes e cosméticos no armazém de desinfetantes;
- Produtos termolábeis nas câmaras frigoríficas (2 - 8 °C);
- Soros de grandes dimensões no armazém de injetáveis de grande volume;
- Benzodiazepinas num armário separado dos outros medicamentos, situado no armazém central;
- Estupefacientes e psicotrópicos num cofre com dupla fechadura, no armazém central;
- Citotóxicos num armazém com prateleiras próprias e equipado com kit de derrames;
- Medicamentos em geral são armazenados no armazém central por ordem alfabética de DCI e dosagem. Existem prateleiras individuais destinadas a antibióticos, anestésicos, colírios, material de penso, tuberculostáticos, stocks específicos de ambulatório, leites, contraceptivos, hemoderivados, nutrição entérica e parentérica e produtos de estomatologia, ordenados igualmente por ordem alfabética de DCI;

Atualmente os medicamentos já apresentam um QR code, número de série único e as embalagens são bem seladas, o que facilita a receção e conferência destes produtos, ocorrendo menos erros. Ao mesmo tempo, esta nova medida impede possíveis manipulações e falsificações dos produtos, o que acaba por aumentar a qualidade aquando da receção e, conseqüentemente, todo o percurso do medicamento é feito com maior segurança.

### 3.4. Armazenamento

#### 3.4.1 Condições gerais de armazenamento<sup>2,10</sup>

Segundo as Boas Práticas da Farmácia Hospitalar há certos parâmetros que se devem satisfazer, para que as condições de conservação sejam cumpridas, especialmente a temperatura < a 25 °C e humidade < 60%, isto para a maioria dos medicamentos, para os medicamentos termolábeis a temperatura deve estar entre 2 – 8 °C e devem estar ao abrigo da luz caso sejam medicamentos fotossensíveis.

No CHUCB o armazenamento é feito em locais adequados, devidamente equipados com termohigrometros e zonas de arrumação bem espaçadas (prateleiras e armários), permitindo uma fácil limpeza e circulação de ar entre as diversas embalagens. Todos os produtos são organizados de acordo com a ordem alfabética de DCI e FEFO (*first expired-first out*).

Após a receção, todos os medicamentos que não apresentem correta identificação por cada unidade do produto, devem ser separados dos restantes até que sejam elaborados rótulos para que sejam facilmente reconhecidos, identificados e só depois é que são armazenados. A elaboração dos rótulos é feita pelos TSDT, onde deve constar: DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote e validade. A rotulagem ocorre para os medicamentos que serão usados para a distribuição de dose individual unitária, pois os medicamentos que se consomem em grandes quantidades (embalagem completa) no setor de ambulatório ou os que irão ser reembalados pelos equipamentos automáticos, não precisam de ser rotulados à unidade.

#### 3.4.2 Condições especiais de armazenamento<sup>1,8,11-13</sup>

Como vimos anteriormente existem muitos medicamentos que necessitam de um cuidado especial no seu armazenamento:

- Medicamentos termolábeis: como as vacinas, insulinas e alguns colírios, estes necessitam de refrigeração. Assim aquando da sua chegada na zona de receção, os medicamentos termolábeis são imediatamente separados dos restantes e armazenados numa prateleira específica nas câmaras frigoríficas, ficando à espera da sua conferência. Quando solicitados por algum serviço, o medicamento em específico é segregado dos restantes, sendo colocado numa prateleira própria ainda dentro da câmara frigorífica, até ao momento da entrega do pedido de medicação. A câmara frigorífica está equipada com um alarme automático que é ativado caso ocorra alguma irregularidade e discrepância nos valores de refrigeração.

- Produtos inflamáveis: estes produtos são armazenados numa sala individualizada do resto do armazém central. Esta sala apresenta algumas estruturas próprias para a adequada proteção contra possíveis derrames e combustões, nomeadamente: porta contra-fogo, paredes interiores resistentes ao fogo, chão impermeável e inclinado para uma bacia coletora juntamente com um rebordo levantado junto à porta impedindo que os derrames transbordem, detetor de fumo, chuveiros de deflagração automática e instalação elétrica do tipo antideflagrante. De forma a diminuir, ainda mais, a possibilidade de incêndios, todos os produtos são retirados das caixas de papelão e arrumados tendo em conta possíveis incompatibilidades.

- Citotóxicos: existe um armazém próprio para este tipo de medicamentos, equipado com um kit de derrames de produtos citotóxicos. A arrumação dos produtos nas prateleiras está estrategicamente definida com o objetivo de reduzir o risco de queda e quebra dos mesmos.

- Estupefacientes e psicotrópicos: devido ao seu potencial uso abusivo, estes medicamentos encontram-se no armazém central, mas guardados num armário de metal com dupla fechadura.

- Fotossensíveis: sempre que possível são mantidos nas suas embalagens e cartonagens, contudo quando é necessário fornecer para a dose unitário estes devem ser protegidos da luz e são reembalados em papel de alumínio e devidamente rotulados.

- Hemoderivados: devem ser acompanhados pelo boletim de análise de modo a certificar a sua qualidade e segurança. Caso não se verifique a presença do boletim de análises, aquando da receção da encomenda, este deve ser pedido ao fornecedor/laboratório, ficando os hemoderivados segregados dos restantes produtos e à espera de conferência. São armazenados no armazém central, mas numa secção apenas destinada a hemoderivados.

- Matérias-primas: exigem boletim de análise e ficha de segurança, sendo este último necessário caso se trate de matérias perigosas. Estão armazenados no setor de Farmacotecnia (laboratório de manipulados), tendo em conta o seu grau de perigo, incompatibilidade com outros materiais e estado físico (matérias-primas no estado líquido permanecem nas prateleiras inferiores).

- Gases medicinais: apresentam um circuito mais individualizado e independente dos SFH. A aquisição de gases medicinais pode ser feita pelo pedido de cilindros ou abastecimento da cisterna. Em ambos os casos, o farmacêutico responsável apenas entra em contacto com este circuito quando realiza o pedido de compra ao SAL, após solicitação do Serviço de Instalações e Equipamento. Os cilindros são logo distribuídos e armazenados em

cada serviço e os gases medicinais armazenados em cisternas são distribuídos pelo hospital através de sistemas de tubagens. Mensalmente ocorre a atribuição de custos a cada serviço consoante a percentagem de gás consumido.

### 3.4.3 Controlo de stocks e validade no armazém<sup>14</sup>

Os hospitais apresentam elevados stocks na farmácia hospitalar, de forma suportar todas as atividades dos vários serviços hospitalares. Devido às grandes quantidades de produtos de saúde foi necessário instituir medidas e procedimentos de modo a controlar todo o stock, condições de conservação e validades. Estes procedimentos internos estão de acordo as boas práticas e permitem um acréscimo na qualidade, segurança e eficácia de todas as atividades da farmácia hospitalar.

A nível de controlo de stocks foi instituído que todas as terças, quartas e quintas-feiras se realizam contagens físicas dos produtos das classes A, B e C (análise ABC) comparativamente ao stock informático existente. Às sextas-feiras executam-se contagens no armazém central de colírios, pomadas, anestésicos, material de penso, desinfetantes, soros de grande volume, produtos que estão armazenados em secções individuais, em relação aos medicamentos em geral.

Relativamente às validades, mensalmente imprime-se uma listagem de todos os produtos cuja validade acaba dentro de 4 meses. Consoante o tipo de produtos é avaliada e planeada alguma forma de escoamento dos mesmos, direcionando-os para serviços com mais consumo, por exemplo. Todos os produtos que a validade acabe em 1 mês, são postos no armazém quarentena, onde ficam armazenados até que seja decidido o seu destino: o farmacêutico responsável deve contactar fornecedores/laboratórios para a troca de produtos ou admissão da devolução, também há a possibilidade de transferência de produtos entre hospitais que tenham maior “saída” dos produtos com validade reduzida, caso nenhuma das opções anteriores seja possível de se realizar, o produto segue para abate.

### 3.4.4 Recolha de lotes<sup>15</sup>

Sempre que o INFARMED ou um fornecedor/laboratório realizam um pedido de recolha de lote, o farmacêutico responsável pelo setor de gestão e logística tem o dever de verificar a existência desse lote no stock da farmácia. Se não existir basta assinar, datar o documento e arquivar. Contudo, se esse lote existir deve ser feito uma rastreabilidade de toda a quantidade desse produto armazenado nos diversos armazéns da farmácia, como também nos serviços clínicos. Todas as unidades recolhidas são transferidas para o armazém central

da farmácia, sendo de seguida contactado o fornecedor/laboratório para que se proceda à devolução do produto.

## 4. Distribuição

O processo de distribuição de medicamentos pode ser realizado através de diversos métodos, de modo a suprimir todas as necessidades dos vários serviços e setores do Hospital. De forma geral, todos estes métodos têm em vista a racionalização da distribuição dos medicamentos, a redução de erros farmacoterapêuticos, melhoria na segurança do circuito e conseqüentemente do uso dos medicamentos, como também na redução de desperdícios. Para além disso, tem como objetivo a economização do tempo despendido por outros profissionais de saúde, nomeadamente enfermeiros, dedicando assim mais tempo aos cuidados do doente e menos aos aspetos de manipulação e gestão do medicamento.

O doente internado pode ter acesso ao medicamento através da distribuição por reposição de stocks nivelados, distribuição semi-automática pelo sistema *Pyxis*<sup>TM</sup>, pela distribuição individual em dose unitária ou por outros circuitos especiais de distribuição. Ainda, a distribuição em ambulatório dispensa medicamentos aos doentes em regime de ambulatório, atendidos nas consultas externas.

Durante qualquer processo de distribuição, tanto internamente no Hospital Pêro da Covilhã, como na farmácia satélite do Hospital do Fundão, é fundamental que os medicamentos e produtos de saúde sejam transportados devidamente e em condições de conservação adequadas, segundo as Boas Práticas de Farmácia Hospitalar.

### 4.1. Distribuição Tradicional/clássica<sup>1,16,17</sup>

A distribuição clássica diferencia-se das restantes distribuições, pois são os próprios enfermeiros que consoante o stock ainda existente no serviço realizam uma requisição ao armazém central. Uma vez gerada a requisição, esta é impressa no armazém e os TSĐT e AO procedem à preparação do pedido, que é entregue até as 14 horas pelo AO da farmácia. Cada serviço clínico tem atribuídos um ou dois dias da semana para executar pedidos de reposição de stocks. Excepcionalmente nos outros dias, caso seja preciso, os serviços podem fazer pedidos urgentes de produtos.

Durante o meu estágio pude preparar vários pedidos de reposição de stocks, seguindo-se a verificação por um TSĐT (verificação qualitativa e quantitativa) e respetiva imputação dos custos ao serviço requisitante. Por fim os pedidos eram colocados em contentores com destino ao serviço. Alguns produtos como injetáveis de grandes volumes, desinfetantes e

inflamáveis devido à sua localização em outros armazéns, são fornecidos, mais facilmente, através do auxílio do aparelho de leitura ótica (PDA), não sendo necessária a impressão prévia dos pedidos, ocorrendo também a imputação automaticamente.

#### 4.2. Reposição por stocks nivelados

Em todos os serviços de internamento pode ocorrer a qualquer momento alguma situação de emergência, sendo assim necessário medicamentos o mais rapidamente possível. De modo a responder de imediato nestas situações, cada serviço dispõe de um stock previamente decidido entre os SFH, o enfermeiro-chefe e diretor clínico do serviço. Esta definição de stocks tem como base alguns parâmetros, nomeadamente: número de doentes habituais (perfis de consumo), tipo de serviço, horário da farmácia hospitalar. Assim estes stocks podem ser fornecidos através de carros de reposição, armários e equipamentos automatizados (*Pyxis*<sup>TM</sup>).

##### 4.2.1 Distribuição através de carros de reposição<sup>17</sup>

Os carros de reposição são armazéns moveis personalizados para o serviço que auxiliam e contém os medicamentos mais usualmente utilizados. Estes carros móveis estão distribuídos apenas por alguns serviços: Neonatologia, Unidade cirúrgica de ambulatório, Urgência pediátrica, Unidade AVC, Unidade de Cuidados Intensivos e Viatura médica de emergência e reanimação. Os serviços de AVC e Cuidados Intensivos, que prestam cuidados a utentes mais críticos e vulneráveis, dispõe de carros duplicados, de modo que a fique sempre um no serviço enquanto que a cópia está nos SF a ser repostada e validada pelos TSDT. A reposição do carro de emergência e reanimação é realizada no mesmo serviço, pois a qualquer momento pode ocorrer uma emergência. Nos restantes serviços com um único carro, este é repostado no armazém central assim que chega dos serviços, os TSDT têm entre 1-1.30 horas para a reposição de todos os medicamentos que constam no carro. O transporte do carro entre os SC e SF está ao cargo dos AO da farmácia.

##### 4.2.2 Distribuição semiautomática através do sistema *Pyxis*<sup>TM18</sup>

Trata-se de um armário automatizado que dispõe de várias gavetas onde se apresentam arrumados medicamentos e está presente no serviço de Urgência Geral e Pediátrica, Bloco Operatório e na Unidade de Cuidados Agudos e Diferenciados.

Aquando da reposição de stock, o sistema apenas permite o acesso aos medicamentos, após a introdução do número mecanográfico e respetiva *password* ou impressão digital. Seguidamente, o armário indica em qual gaveta se situa o medicamento selecionado e deve-se confirmar a quantidade existente, a quantidade a repor e por fim a data de validade mais curta. Os estupefacientes e psicotrópicos também se encontram armazenados neste equipamento, no entanto, aquando da sua introdução, o sistema de modo a controlar rigorosamente esta classe de fármacos, apenas abre o compartimento do medicamento exato.

Sempre que se verifique a necessidade de reposição dos stocks uma listagem é gerada contendo o nome do medicamento, quantidade máxima, mínima, atual e a quantidade a repor. A reposição é realizada pelos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), excetuando os estupefaciente/psicotrópicos e benzodiazepinas, que fica ao encargo dos farmacêuticos.

Mensalmente é emitida uma lista de existências dos medicamentos cuja validade esteja a caducar. Na visita ao serviço as validades são analisadas, tentando escoar alguns medicamentos para serviços que tenham um maior consumo dos mesmos.

O *Pyxis*<sup>TM</sup> traz imensas vantagens a nível clínico, financeiro, administrativo:

- Facilita a reposição de stocks e controlo de validades.
- Para a realização da dispensa ou reposição de qualquer medicamento, primeiramente é necessário a identificação e impressão digital do enfermeiro, médico ou farmacêutico, o que garante maior controlo na movimentação dos medicamentos, otimização de custos e redução de possíveis “desvios” de medicamentos;
- As condições de conservação são cumpridas e melhoradas, pois como são armários trancados, estão sujeitos a menos variações de temperaturas;
- Facilita a imputação dos custos da medicação ao doente e serviço específico;

No entanto, também apresenta as suas desvantagens, principalmente o seu elevado custo inicial de aquisição e posterior dependência de sistemas informáticos, que muitas vezes são sujeitos a erros e falhas.

#### 4.3. Distribuição Individual diária em dose unitária<sup>1,2,19</sup>

O ideal seria que a dispensa de medicamentos aos doentes internados se realizasse a cada toma horária, o que é impraticável, pelo que a distribuição em dose unitária assegura a medicação para um período de 24 horas, excetuando à sexta-feira que há também

preparação da medicação para sábado e domingo (72 horas) para alguns serviços e outros a medicação é preparada sábado (48 horas). Este método adotado acaba por trazer várias vantagens, destacando-se a atribuição mais correta dos custos de cada serviço e cada doente, aumento da segurança no circuito do medicamento, melhor conhecimento do perfil farmacoterapêutico dos doentes, diminuição de riscos de interações, entre outros.

Na farmácia Hospitalar dispõe-se de duas salas principais para o processamento e execução desta atividade:

- Sala de receção e validação das prescrições, com uma janela para o atendimento de pedidos urgentes dos serviços clínicos;

- Sala de preparação das doses individualizadas, onde se encontra armazenado o stock de medicamentos utilizados e o KARDEX;

A distribuição individual diária em dose unitária inicia-se com a receção da prescrição médica que terá que ser validada pelos farmacêuticos responsáveis do setor de dose unitária. Durante a validação é muito importante que o farmacêutico esteja atento a eventuais duplicações de medicamentos da mesma classe terapêutica, doses/vias/frequências incorretas, interações medicamentosas, existência de alergias, verificação do cumprimento da Guia Farmacoterapêutica do CHUCB e existência de justificações para antibióticos de uso restrito. Para além disso, caso surja alguma dúvida relativamente ao esquema farmacoterapêutico, esta deve ser esclarecida entrando em contacto com o médico assistente ou de apoio. É ainda durante a validação que os farmacêuticos podem deixar no campo das observações algumas indicações de como administrar certos medicamentos, principalmente se forem destinados para doentes com sonda nasogástrica (SNG). A verificação da adequabilidade/possibilidade de administração dos medicamentos sólidos para as sondas nasogástricas, foi um procedimento que realizei diariamente, com informação da técnica de manipulação adequada.

A validação de prescrições foi uma das tarefas que presenciei e em que pude ajudar, como por exemplo, acompanhei a validação de varfarina tendo em conta os mapas emitidos pelo serviço de imunoterapia em função do INR (internacional normalized ratio) do doente. Adicionalmente, tive um papel bastante ativo na reconciliação terapêutica, de modo a garantir que a medicação do domicílio do doente era transposta para o internamento, sendo que qualquer omissão ou discrepância deve ser sempre confirmada com o médico, averiguando se foi intencional ou não.

Seguidamente à validação é emitido e impresso o mapa de distribuição para cada serviço que é novamente verificado e validado pelos farmacêuticos responsáveis e que posteriormente os Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) têm acesso,

como também os sistemas semiautomáticos: KARDEX e FDS. Toda a medicação a preparar e a enviar tem que ser devidamente rotulada, individualmente, pelos Assistentes Operacionais (AO) ou pelo sistema de reembalagem automatizada. A medicação respeitante às 24h é assim enviada em cassetes de dose unitária específicas de cada serviço, que contêm gavetas respetivas a cada doente internado e que no seu interior possuem 4 secções, correspondendo aos diferentes períodos de toma diários: jejum/pequeno-almoço, almoço, lanche/jantar, SOS.

As gavetas devem ser individualmente identificadas com o nome do doente, número do seu processo, n<sup>o</sup> da cama e data.

Durante a preparação das gavetas os TSĐT trabalham em conjunto com AO e têm também o auxílio dos equipamentos referidos anteriormente, o que acaba por facilitar todo o processo, reduzindo também possíveis erros humanos e economizando o tempo despendido para a preparação de toda a medicação. O KARDEX possui várias gavetas de arrumação onde se encontram arrumados os stocks de medicamentos de maior consumo (KARDEX identifica o medicamento e quantidade para o total de doentes de um serviço), enquanto que o FDS reembala os medicamentos por doente, juntando posteriormente nas gavetas os produtos retirados de cada equipamento. Ainda, durante a preparação das gavetas com medicamentos injetáveis que o seu conteúdo irá ser usado apenas parcialmente, estes devem ser assinalados com uma etiqueta com “Dose Parcial”.

A sala de preparação da medicação de dose unitária apresenta um variadíssimo stock de medicamentos, presentes tanto nos equipamentos semiautomáticos, como em várias outras gavetas dispostas por ordem alfabética de princípios ativos (onde se situam os medicamentos externos, ou seja, que não constem nos equipamentos) e em armários/estantes que comportam medicamentos e produtos de saúde mais volumosos, como inaladores, soluções orais, suplementos alimentares. Como indicado, devido ao seu tamanho muitas vezes estes medicamentos não cabem nas gavetas individuais de cada doente e são então enviados em contentores identificados com os dados do doente e serviço a que se destina.

Após a preparação das cassetes, cabe aos TSĐT a conferência do conteúdo das gavetas, de modo a que esteja tudo conforme os mapas da medicação emitidos e atribuição dos devidos custos a cada serviço. É importante destacar que durante esta nova verificação, deve-se ter em atenção, caso existam, aos medicamentos sujeitos a movimentação de lote, facilitando posteriormente a sua rastreabilidade caso ocorra alguma interação ou efeito indesejável, pois são medicamentos que necessitam de um cuidado acrescido devido aos seus potenciais riscos para a saúde dos doentes e são sujeitos a farmacovigilância contínua. De entre estes medicamentos, encontram-se:

- Antineoplásicos e imunomoduladores;
- Fatores estimuladores e hematopoiese;
- Anti-infecciosos (anti-víricos);
- Anticorpos monoclonais;
- Manipulados, entre outros;

A entrega da medicação é feita em horários estipulados e pré-definidos internamente entre os serviços farmacêuticos e clínicos, sendo entregue pelos AO dos SFH (Serviços Farmacêuticos Hospitalares). Caso a medicação seja, entretanto, alterada, esta tem que ser novamente validada pelo farmacêutico e de seguida preparada, ocorrendo atualização da medicação da gaveta em questão. No entanto, se a medicação já tiver sido enviada para o serviço clínico, o medicamento alterado é arrumado num saquinho corretamente identificado e seguirá para o serviço nos horários correspondentes às entregas de medicação urgente. Os pedidos de medicação urgente seguem o mesmo curso que as outras prescrições normais, diferenciando o modo de entrega, existindo um horário específico de entrega de medicação urgente, realizada pelos AO dos SFH (4x ao dia) ou se o serviço clínico precisar do medicamento antes da entrega prevista, deve enviar um auxiliar do seu próprio serviço para ir recolher a medicação na farmácia. Aos fins de semana e feriados a recolha de qualquer tipo de medicação fica a cargo dos serviços clínicos.

O AO, no momento do transporte da medicação, deve assegurar que este é feito de forma segura e que se verifica o cumprimento de todas as condições de conservação, nomeadamente no que diz respeito a medicamentos termolábeis que necessitam de ser bem identificados e que só devem ser retirados do frigorífico imediatamente antes da entrega, sendo transportados com um termoacumulador (manutenção do frio) e mal chegue ao serviço é armazenado novamente no frigorífico.

Os enfermeiros verificam a conformidade da medicação. No momento da entrega, os AO recolhem todas as cassetes do dia anterior, sendo alguma medicação não administrada devolvida aos SF.

Com a chegada das cassetes do dia anterior à farmácia, os TSDT devem verificar o conteúdo restante das gavetas, contabilizar e proceder à revertência dos medicamentos, para que estes voltem a estar disponíveis no stock. Vários fatores são analisados no momento da revertência:

- Validade (se o prazo de validade terminar dentro de 4 meses os medicamentos são rejeitados);
- Estado de conservação;

- Etiqueta/rótulo (se inexistente não se guarda o medicamento);

Seguidamente, uma lista de revertências é emitida, sendo responsabilidade dos AO a sua verificação e comparação com os medicamentos revertidos. Se tudo se encontrar conforme, os medicamentos e produtos de saúde são arrumados na sala de preparação de dose unitária.

No decorrer de todo este processo, desde a receção da prescrição à sua dispensa aos diversos serviços clínicos, verifiquei uma grande preocupação por parte dos diferentes colaboradores, de forma que em todas as etapas se executassem e cumprissem todas as normas das boas praticas e de qualidade, de modo a garantir uma segurança e eficácia de todas as atividades desenvolvidas neste setor da farmácia hospitalar.

#### 4.4. Distribuição a doentes em ambulatório<sup>1,2,20-23</sup>

O setor de distribuição em ambulatório gerido pelo CHUCB distribui-se por dois hospitais: Covilhã e Fundão. É na Covilhã que se situa o núcleo da farmácia e todas as suas instalações base, sendo possível o levantamento de medicamentos todos os dias da semana das 9h as 17h, excetuando sábados, domingos e feriados, onde o setor de ambulatório da farmácia se encontra encerrado. Na cidade do Fundão situa-se a farmácia satélite, que está aberta apenas segundas e quintas-feiras das 9h-13h e 14h-16h.

O setor ambulatório, dispensa, gratuitamente, medicamentos para os doentes provenientes de consultas externas, pós-internamento, e ainda, em casos excepcionais, permite a dispensa a doentes atendidos no serviço de urgência.

Todos os medicamentos cedidos em ambulatório, necessitam de uma monitorização mais cuidadosa, devido à possibilidade do aparecimento de efeitos adversos graves e daí ser importante um bom controlo e vigilância, de modo a assegurar o bem-estar dos doentes e ao mesmo tempo assegurar a adesão terapêutica. Daí ser essencial que a dispensa seja efetuada por um farmacêutico hospitalar, em condições e estabelecimentos adequados, em que proporcionem as condições de conservação adequadas aos medicamentos, como também assegurem a confidencialidade dos doentes que usufruam deste serviço farmacêutico.

Os medicamentos cedidos em ambulatório são destinados maioritariamente a patologias legisladas a nível nacional, em despachos ou portarias, contudo existem outras patologias não legisladas, para as quais também podem ser dispensados nos serviços de ambulatórios. Para além destes, podem existir certas patologias ou condições socioeconómicas que após autorização do Conselho de Administração (CA) ou Comissão de Farmácia e Terapêutica

(CFT) são passíveis da cedência de medicamentos nos serviços farmacêuticos hospitalares. Estes e muitos outros medicamentos só são 100% participáveis se forem dispensados pela farmácia hospitalar.

Na tabela 1 estão descritas as patologias que são passíveis de cedência de medicação pela farmácia hospitalar, contudo nem todos os hospitais abrangem todas estas patologias. Assim são apenas dispensados medicamentos associados aos serviços e consultas especializadas que o hospital oferece aos seus utentes.

**Tabela 4** – Patologias legisladas e não legisladas para a cedência de medicação pela farmácia hospitalar

<b>Patologias legisladas</b>	<b>Patologias Não legisladas</b>
Foro oncológico*	Hipertensão Pulmonar*
Foro psiquiátrico*	Hepatite B*
Insuficiência Renal Crónica*	Osteoporose Grave*
Medicina de Transplantação (renal e cardíaca)	Transplantados hepáticos e de intestino
Seropositivo (VIH/SIDA)*	Transplantação (novos Imunosupressores e antivíricos)
Esclerose Múltipla*	VIH/SIDA (outros anti-infecciosos)*
Esclerose Lateral amiotrófica*	AUE*
Hepatite C*	Órfãos
Fibrose Quística*	Colírios Fortificados
Síndrome Lennox-Gostout	Xaropes
Síndrome Machado Joseph	Papeis
Acromegalia	-
Hemofilia*	-
Paramiloidose*	-
Planeamento Familiar*	-
Tuberculose*	-
Hormona do Crescimento	-
Artrite Reumatoide*	-
Síndrome Allgillee fallot	-
*Patologias que são passíveis de cedência de medicação no CHUCB	

Qualquer dispensa é apenas realizada mediante a apresentação de prescrição médica eletrónica ou materializada, onde devem constar os seguintes dados: identificação do doente e beneficiário, médico prescriptor, data de emissão, DCI ou genérico, dose, posologia, número de unidades e duração prevista do tratamento. No sistema informático dos serviços farmacêuticos, temos ainda acesso à ficha do doente onde consta, para além da prescrição atual, alguns dados pessoais como a morada e data de nascimento, consultas efetuadas e seguintes, o farmacêutico responsável pela dispensa da medicação que levantou anteriormente, juntamente com qual o medicamento dispensado, quantidades, data da

dispensa, como custos atribuídos. Esta secção é extremamente importante pois permite uma avaliação da adesão terapêutica, em que o farmacêutico analisa as datas da dispensa juntamente com as quantidades cedidas, calculando assim a *compliance* dos doentes. Ainda podemos consultar o histórico e análises efetuadas pelo doente.

Previamente à pandemia o setor de ambulatório apenas podia dispensar medicação para 1 mês, excetuando os doentes portadores de HIV (Despacho nº 13447-B/2015), alguns contracetivos (planeamento familiar) e pessoas que vivessem a mais de 25 km do hospital, tinham autorização do Conselho de Administração, para levantar a medicação para períodos mais longos. No entanto, em contexto pandémico, o setor de ambulatório consoante o stock disponível, dispensa medicação até 3 meses, diminuindo assim a deslocação de doentes de risco aos hospitais, e conseqüentemente menos ajuntamentos para o levantamento da medicação, promovendo assim a distância de segurança, causando menos entropia e diminuindo possíveis transmissões de covid-19.

Antes da dispensa, o farmacêutico valida a prescrição, sendo que qualquer dúvida que surja, esta deve ser esclarecida com o médico prescritor. Após validação, inicia-se a preparação da medicação. A sala de ambulatório, onde recebem os doentes, tem na sua constituição um stock de medicamentos distribuídos por vários armários, por ordem alfabética e FEFO:

- *Consis*: aparelho automático que agrega vários medicamentos;
- Armário/cofre com dupla fechadura, onde estão armazenados os estupefacientes e psicotrópicos;
- Frigoríficos, onde estão armazenados medicamentos termolábeis;

Caso não exista stock suficiente nesta sala, pode-se recorrer ao stock existente no armazém central da farmácia.

Aquando da dispensa, no programa informático, o farmacêutico necessita de preencher alguns parâmetros, nomeadamente o número de medicamentos a dispensar e respetivos lotes e no campo das observações deve escrever a data da dispensa, nome da pessoa que levantou e o nome do farmacêutico que está a dispensar a medicação. No final, após dar saída dos medicamentos gera-se um número de imputação que fica automaticamente registado na prescrição eletrónica, no caso das receitas em papel é necessário anotar este número.

No ato da dispensa é crucial saber se se trata de um tratamento novo ou se é um tratamento já habitual e monitorizado, pois, para estes dois casos o farmacêutico deve realizar abordagens diferentes:

- Sempre que seja prescrita uma medicação nova, toda a informação necessária para a compreensão e adesão à terapia deve ser instruída. Este ensinamento é feito verbalmente ao doente ou cuidador e reforçado com pictogramas/esquemas e mesmo folhetos informativos com uma linguagem simples e clara (elaborados pelo setor de ambulatório), de modo a fomentar a adesão e a otimizar o uso dos medicamentos. Informações sobre o nome do medicamento, dose, posologia, forma farmacêutica, via de administração, modo de conservação, precauções e advertências no uso do medicamento e os efeitos adversos mais comuns devem ser cedidas e quaisquer dúvidas que surjam devem ser esclarecidas no momento da dispensa. Na primeira vez que um medicamento é dispensado, o doente deve assinar um termo de responsabilidade perante toda a medicação que está em sua posse.

- Em tratamentos já prolongados e contínuos, o farmacêutico desempenha um papel fundamental no seguimento e monitorização dos doentes, avaliando a adesão tendo em conta os stocks existentes e as datas das dispensas anteriores, garantindo assim continuidade do tratamento. Do mesmo modo, e sob o alerta do farmacêutico, o doente deve ter em atenção a possíveis efeitos adversos que possam surgir, ter noção da gravidade do não cumprimento do plano terapêutico e da não comparência nas consultas, pois isto poderá ter repercussões negativas na sua vida futura.

Durante a dispensa de medicamentos com um valor superior a 200 €, o farmacêutico deve sensibilizar os utentes sobre a necessidade de adesão, minimizando desperdícios, e consequentemente reduzir também perdas económicas.

Doentes que sejam acompanhados em consultas noutros hospitais ou centros autorizados, podem levantar a sua medicação nos SF do CHUCB, desde que apresentem receita materializada, ficando registado no sistema informático o número da receita, nome do médico prescriptor e local de prescrição. Esta cedência aplica-se a patologias e medicamentos biológicos abrangidas pela Portaria nº 48/2016, de 22 de março. No fim do mês o farmacêutico procede ao envio da faturação de todo o receituário faturável ao subsistema/empresa seguradora ou outra entidade responsável, pública ou privada.

No dia seguinte à dispensa, o farmacêutico confere todas as cedências, verificando o nome do medicamento, a quantidade, custo e grupo ao qual imputou a medicação, lote e número de imputação, de modo a descartar qualquer erro cometido.

Durante o meu estágio, fiquei responsável por fazer o registo, num documento base (“seguimento dos doentes”), de informações relativas ao dia da dispensa e duração do tratamento consoante a medicação cedida, facilitando assim um melhor controlo da *compliance* dos diversos doentes, mantendo também atualizado o médico prescriptor, em caso de falhas. Este procedimento apenas é realizado para certas classes de medicamentos, sujeitos a uma monitorização mais restrita. Este documento também é muito útil na análise

das quantidades existentes e do número de doentes em tratamento, ajudando a estabelecer pontos de encomenda de modo a não haver rutura de stocks e garantir que todos os doentes tenham acesso aos seus medicamentos.

Outra tarefa que me foi atribuída foi a execução no sistema informático da imputação de custos por doente ou serviço. Este processo consiste no registo da DCI, forma farmacêutica, nº de unidades cedidas, lote, episódio médico associado, seguidamente o SGICM (Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento) gera um número de imputação. Ainda realizei a reposição de stocks no equipamento *Consis* e elaborei dois documentos informativos dos fármacos Risancizumab e fosaprepitant, relativos às posologias administradas nas diferentes faixas etárias e quais as interações existentes entre medicamentos, alimentos ou plantas. Inclusive, desenvolvi um folheto informativo do fármaco Patirómero que entrou no Guia Farmacoterapêutico do Hospital da Covilhã, durante o meu período de estágio.

De referir que também está ao encargo do setor de ambulatório a preparação e envio de medicação para o hospital dia, que devido à pandemia, as suas instalações foram realojadas num outro edifício mais isolado do CHUCB, tendo como objetivo a segurança e reduzindo a exposição de doentes de risco no edifício principal do hospital. A preparação da medicação dos doentes do hospital dia foi uma das tarefas que realizei e ajudei diariamente, sendo necessário uma adequada identificação dos medicamentos para os respetivos doentes, um registo no sistema informático dos lotes dispensados, e um bom acondicionamento em saquinhos individualizados e se necessário no frigorífico. Sempre que se verifique que um determinado doente inicia pela primeira vez um tratamento é fornecido juntamente com a medicação os folhetos informativos e posteriormente será seguido através de teleconsultas realizadas pelos farmacêuticos do ambulatório, de forma a monitorizar a utilização, conservação e armazenamento dos medicamentos no domicílio.

Neste setor ainda se realiza a reposição de estupefacientes e psicotrópicos, tal como de benzodiazepinas nos vários serviços clínicos que possuem o sistema semiautomático: *Pyxis*<sup>TM</sup>, com o qual tive oportunidade de interagir.

#### 4.4.1 Dispensa de medicamentos sem suporte legal<sup>24</sup>

Como referido anteriormente, existem algumas patologias ou condições socioeconómicas que só após autorização do CA e CFT é que são passíveis da cedência de medicamentos nos serviços farmacêuticos hospitalares. Antes da cedência a autorização deve seguir para o serviço de ambulatório via e-mail ou materializada.

O Conselho de Administração após análise pormenorizada dos diferentes casos clínicos dos doentes, pode proceder a autorizações genéricas ou por patologia e ainda autorizações individuais. Ainda pode existir casos que são autorizados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica.

Assim, sem legislação, mas com cedência autorizada encontram-se:

- Medicamentos sem AIM em Portugal, sendo necessário AUE;
- Medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRMR);
- Medicamentos de uso exclusivo hospitalar, sem indicação clínica aprovada em RCM (uso off-label), mas suportados por evidência científica, após parecer do CHUCB;
- Medicamentos de uso exclusivo hospitalar, mas que constam nas orientações Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica e nas Normas de Orientação Clínica (NOC) da Direção Geral de Saúde;
- Medicação adjuvante nos ciclos de quimioterapia;
- Antibióticos de uso exclusivo hospitalar, mas que é fundamental dar continuidade ao tratamento no domicílio;
- Situações de falência económica por parte dos doentes, estando impossibilitados de adquirir os medicamentos nas farmácias comunitárias;

#### 4.5. Medicamentos sob controlo especial

Existe um circuito específico para medicamentos sujeitos a controlo especial. Dentro deste grupo encontram-se os hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos e ainda as benzodiazepinas, cujo circuito é da responsabilidade do setor de ambulatório.

Os medicamentos biológicos também são uma classe de fármacos bastante monitorizados devido tanto aos seus possíveis efeitos adversos, como valor monetário associado, sendo assim necessário o envio mensal de registo mínimo de biológicos para o INFARMED. Contudo, os medicamentos biológicos carecem de um circuito especial de distribuição.

##### 4.5.1 Hemoderivados<sup>25,26</sup>

Os hemoderivados (derivados do plasma) são regulados pelo Despacho 1051/2000, de 14 de setembro, que define o processo de registo, distribuição e administração a que esta classe de fármacos está sujeita, de forma a prevenir possíveis eventos de relação de causalidade entre a administração e a deteção de doenças infecciosas transmissíveis.

Com exceção do plasma fresco, os SF distribuem os medicamentos hemoderivados aos SC e para os doentes em ambulatório, mediante a apresentação da prescrição no impresso do Despacho anteriormente referido (Anexo I). Este impresso em A4 e autocopiativo, apresenta uma “Via Farmácia” e “Via Serviço”. A “Via Farmácia” é constituída por 3 quadrados:

- A: identificação do médico e doente;
- B: requisição, justificação clínica, diagnóstico;
- C: registo do lote, laboratório de origem/fornecedor, nº de certificado de aprovação de lote emitido pelo INFARMED (CAUL) e nº unidades dispensadas;

A secção A e B são preenchidas pelo médico, enquanto que a secção C é preenchida pelo farmacêutico. Já a “Via Serviço” para além das secções já apresentadas também é constituída pela secção D, que diz respeito ao registo de informações sobre a administração, e é preenchida pelo enfermeiro.

Após validação do impresso e o seu correto preenchimento, o farmacêutico prepara e cede a medicação requisitada. O AO que recebe o pedido deve assinar, datar e colocar o seu número mecanográfico, posteriormente o original (“Via Farmácia”) permanece nos SFH, sendo imputado por doente e o duplicado (“Via Serviço”) segue para o SC, ficando guardado juntamente com o processo clínico do doente. No caso do hemoderivado ter sido cedido ao doente, este necessita de assinar e datar, ficando ambas as vias no SFH.

Com o término ou suspensão do tratamento, os hemoderivados que não tenham sido administrados, são devolvidos aos SF num prazo de 24h e o farmacêutico deve verificar as condições em que o medicamento se encontra, decidindo se este é reintroduzido no stock da farmácia ou é devidamente rejeitado. Qualquer devolução realizada deve ser registada no quadro D da “Via de Serviço”.

#### 4.5.2 Estupefacientes e psicotrópicos<sup>27,28</sup>

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) são sujeitos a um circuito de distribuição especial e individualizado, devido essencialmente às condições clínicas para o implemento destes medicamentos e o potencial abuso destas substâncias. Adicionalmente, as benzodiazepinas também se encontram inseridas neste circuito, de modo a minimizar o seu uso exagerado. Devido a este rigoroso controlo, são armazenados em armários metálicos com fechadura dupla.

Qualquer cedência de MEP e benzodiazepinas (MEPB) exige a apresentação do seu registo no livro de requisições: anexo X (Anexo II). Estes formulários materializados, apresentam

um tamanho A5, são autocopiativos e cada página só pode apresentar uma substância ativa. Contudo ao longo dos anos, iniciou-se desmaterialização do circuito de MEPB, abrangendo de momento apenas alguns serviços, mas com o objetivo de ser implementada em todos os serviços.

Devido à pandemia houve necessidade da criação de uma versão exatamente idêntica ao formulário em papel, em versão excel (aprovada pelo INFARMED), o que facilitou e agilizou o preenchimento do documento, diminuindo a troca de objetos entre os diversos serviços. Esta versão em excel (documento interno do hospital) só se encontra disponível para serviços Covid e só será utilizada durante o período de pandemia.

De forma geral o formulário é preenchido pelos enfermeiros e deve ser validado e assinado pelo médico diretor do serviço ou o seu legal substituto. Todos os serviços do CHUCB detêm um stock pré-definido destes medicamentos. Sempre que se realiza uma administração esta deve ser registada no formulário (nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, quem administrou, nº mecanográfico, processo do doente, quantidade administrada, data da administração e nas observações deve-se colocar os desperdícios, caso existam) que poderá ficar guardado até haver necessidade de reposição dos stocks e os AO dos respetivos serviços devem deslocar-se aos SF para levantar os medicamentos registados. Os formulários também podem ser preenchidos quando se pretende a constituição do stock dos serviços, não sendo, neste caso, associados a nenhum doente.

Após o levantamento dos medicamentos requisitados o AO e o farmacêutico envolvidos no processo de requisição e cedência, têm que assinar e datar o formulário. O documento original permanece na farmácia, enquanto o duplicado segue para os serviços. Seguidamente, o farmacêutico procede à imputação destes fármacos ao serviço ou doente, gerando-se um número sequencial de cedência dos medicamentos, que fica anotado no impresso original. Assim que possível as requisições são todas verificadas novamente (dupla verificação) e assinadas pelo diretor dos SFH.

Nos serviços que apresentam *Pyxis*<sup>TM</sup> não é necessário a utilização do anexo X, uma vez que o equipamento gera uma listagem com todas as existências e faltas destes medicamentos, que posteriormente serão preparados e repostos pelos farmacêuticos do ambulatório.

Semanalmente nos diversos armazéns da farmácia, confere-se os stocks de psicotrópicos e estupefacientes, havendo primeiramente uma contagem física e de seguida o Assistente Técnico realiza a comparação com o stock informático. Caso seja detetada alguma discrepância é realizada uma contagem nova do medicamento em causa. Se o erro persistir procede-se a uma análise mais detalhada do medicamento e todas as suas movimentações (consumos, devoluções, registos...), de modo a detetar o problema e resolução do mesmo.

Periodicamente, os farmacêuticos deslocam-se aos SC para contagem do stock e verificação de validades dos MEP, substituindo se necessário os MEP com a validade mais curta por outros com validade mais longa, havendo uma rotatividade e escoamento de stocks para os serviços com maior consumo desses medicamentos, evitando desperdícios.

Por fim, trimestralmente, para contínuo controlo desta classe de medicamentos, é enviado ao INFARMED uma relação dos estupefacientes/psicotrópicos utilizados em tratamento médico e todos os movimentos dos MEP usados no CHUCB.

## 5. Farmacotecnia

Hoje em dia já são poucos os medicamentos que são produzidos a nível hospitalar para satisfazer as suas necessidades. As especialidades com maiores pedidos de requisição de manipulados são a dermatologia, pediatria e oncologia. Para além destes manipulados, o farmacêutico tem sob a sua responsabilidade a preparação de medicamentos estéreis, nomeadamente aditivção de bolsas para nutrição parentérica. A farmacotecnia é assim, uma área que exige bastante segurança e controlo em todas as suas atividades, tendo sempre em conta as boas práticas de farmácia hospitalar.

Um pilar muito importante neste setor é a qualidade. O farmacêutico durante a manipulação deve cumprir todos os protocolos de preparação, segurança e limpeza, de modo a obter um produto seguro, com qualidade e posterior eficácia pretendida. Outra forma de assegurar a qualidade neste setor é a monitorização do tempo de preparação e respetiva entrega dos manipulados (definido no máximo 2 horas), contagem semanal dos stocks presentes no armazém que fornece o setor de farmacotecnia, registo, controlo e aproveitamento de remanescentes dos frascos utilizados nas preparações e realização periódica de ensaio microbiológicos ao ar, superfícies e produtos.

O setor de farmacotecnia engloba assim 3 áreas de trabalho: sala de preparação de soluções estéreis, laboratório de farmacotecnia (preparados manipulados não estéreis) e sala de reembalagem.

### 5.1. Preparações estéreis<sup>1,29,30</sup>

A preparação de formulações estéreis é feita obrigatoriamente em salas limpas de modo a cumprir todos os requisitos de esterilidade estipulados, minimizando o risco de contaminação microbiológica e de pirogénios. Assim a farmácia hospitalar, apresenta dois sistemas modulares de salas limpas *Grifols Misterium*, uma para a preparação de citotóxicos e outras substâncias que possam ser prejudiciais para a saúde humana e um

sistema para a preparação de outras formulações estéreis (sem risco para o operador), como a aditivação de bolsas de nutrição parentérica (NP) ou preparações de uso oftálmico, por exemplo.

Ambas as salas apresentam uma antecâmara, onde todos os colaboradores se equipam com material de proteção individual adequado (bata esterilizada, impermeável e descartável, touca, proteção dos pés, máscara, luvas esterilizadas) e procedem à higienização das mãos. Todos os materiais (situados em prateleiras no exterior das salas limpas) que são usados no interior das câmaras são pulverizados com álcool a 70% e transferidos para o seu interior através de uma janela com dupla porta (*transfer*). Ainda todo o mobiliário presente nas salas limpas é de inox e de fácil limpeza. No CHUCB, as salas de preparação são limpas diariamente pelos AO com base em procedimentos internos adequados.

Tanto as salas limpas como as antecâmaras são áreas sujeitas a um controlo constante de temperatura e pressão. O sistema modular destinado à preparação de antineoplásicos deve apresentar uma pressão negativa ( $< 0$  mmH<sub>2</sub>O) na sala limpa e pressão positiva ( $> 1$  mmH<sub>2</sub>O) na antecâmara. No outro ambas as salas devem apresentar uma pressão positiva (entre 1-2 mmH<sub>2</sub>O na antecâmara e 3-4 mmH<sub>2</sub>O na sala limpa). A contaminação microbiológica do ar é controlada através de filtros High Efficiency Particulate Air (HEPA) presentes nas câmaras de fluxo laminar. Estas câmaras devem ser, periodicamente, sujeitas a manutenção técnica por parte de uma empresa externa.

### 5.1.1 Preparações de fármacos citotóxicos<sup>12,29,31</sup>

Os fármacos antineoplásicos, como citotóxicos e anticorpos monoclonais, são utilizados para o tratamento de patologias oncológicas e são os manipulados mais frequentemente desenvolvidos nos SFH. Estes medicamentos podem ser administrados por via intravenosa (maioritária), subcutânea ou oral, estando a dispensa, desta última, sob responsabilidade do farmacêutico do setor de ambulatório. Devido à sua perigosidade e risco elevado de exposição quer por via inalatória (aerossóis) quer cutânea (derrames, salpicos), estes medicamentos devem ser preparados, acondicionados, identificados e distribuídos segundo as normas específicas elaboradas e otimizadas internamente tendo por base as boas práticas nacionais e internacionais, para que haja uma mútua proteção, tanto do produto como do operador, do utente e ambiente.

Todo o processo de preparação de citotóxicos inicia-se com a receção da prescrição médica informatizada. A prescrição inclui um formulário onde consta a identificação do doente, o diagnóstico, dados sobre o doente que são por vezes necessários para o cálculo das doses (idade, peso, altura, área de superfície corporal, creatinina e a sua clearance) e qual o

protocolo de tratamento que irá iniciar ou previamente estabelecido (periodicidade, número do ciclo, dia do ciclo, dosagem, via e duração de administração, solventes a usar na reconstituição). Se todos os parâmetros acima referidos estiverem corretos e adequados ao doente em específico, o farmacêutico procede à validação da prescrição. Durante o meu estágio tive a oportunidade de ajudar na validação de várias prescrições, sendo que em muitas foi necessário a confirmação dos cálculos das doses consoante a área superfície corporal do doente.

Todas as semanas os farmacêuticos imprimem uma lista onde constam todos os doentes previstos que irão realizar tratamento nos respetivos dias da semana e quais os protocolos implementados, verificando assim se se dispõe de todos os fármacos e solventes necessários para a sua elaboração. Esta listagem facilita em muito a gestão dos stocks deste setor. Todos os dias só após confirmação pelo enfermeiro, é que o farmacêutico dá início à preparação, de modo a não haver possíveis desperdícios de manipulados.

O mapa dos protocolos é emitido em duplicado, ficando um nos serviços farmacêuticos, após assinatura tanto do farmacêutico como do enfermeiro do hospital de dia, e outro arquivado no processo clínico do doente. Os mapas referentes aos protocolos incluem a medicação adjuvante (anti-eméticos, anti-histamínicos, imunossuppressores...) são preparados pelo setor de ambulatório. Os fármacos e respetivas soluções de reconstituição e diluição (se aplicável) são selecionados e registado informaticamente o seu lote, quantidade e validade. Posteriormente todo o material é colocado no *transfer* para entrar na câmara, previamente pulverizado com álcool a 70%.

Os sistemas modulares devem ser ligados, cerca de meia hora antes de qualquer manipulação, para que seja removida qualquer partícula em circulação e haja estabilização do fluxo de ar. O farmacêutico entra na antecâmara e deve equipar-se adequadamente, como mencionado anteriormente, de modo a proteger-se a si próprio durante a manipulação de citotóxicos, como também acaba por proteger os manipulados de partículas possivelmente contaminadas vindas do operador. Finalmente o farmacêutico entra na sala limpa onde recolhe o material presente no *transfer* e coloca-o na câmara de fluxo laminar. A câmara de fluxo laminar vertical tipo II B, apresenta um fluxo laminar orientado na vertical, o que cria uma barreira de proteção do operador da área de trabalho. Por outro lado, o ar antes de entrar no interior da câmara é filtrado por um filtro HEPA que remove qualquer aerossol ou partícula, protegendo assim o manipulado. Esta câmara ainda apresenta um outro filtro HEPA (câmara tipo B) que filtra o ar que é expulso para o exterior das instalações, protegendo o meio ambiente de aerossóis gerados na manipulação de citotóxicos. Esta tripla proteção: operador, manipulado e meio ambiente qualifica a câmara como classe II.

No decorrer do estágio pude assistir à preparação de citotóxicos e observei um cuidado acrescido na manipulação destes medicamentos, juntamente com a utilização de material de manipulação protetor, nomeadamente:

- Substituição de agulhas por *spikes* (Dispositivos de aspiração que previnem a formação de aerossóis) ;
- Aplicadores *luer-lock* que diminuem a possibilidade de separação entre a seringa e a agulha (menor possibilidade de ocorrência de derrames);
- Utilização de técnica asséptica;
- Sistemas de perfusão opacos para fármacos fotossensíveis (sempre que necessário);

Após manipulação os manipulados são rotulados, protegidos da luz com papel de alumínio, transferidos para o exterior através do *transfer* e são armazenados em sacos com a sinalética adequada (citotóxicos, irritantes, vesicantes segundo a informação que consta no RCM) e com a identificação de “citotóxicos”, numa maleta hermética com termoacumuladores, que irão posteriormente ser transportados até ao hospital de dia, onde se encontram os doentes. Os materiais usados são descartados nos devidos contentores (material cortante/perfurante) ou sacos vermelhos e seguem para incineração.

O rótulo de identificação do medicamento é extremamente importante pois alerta todos os profissionais de que aquilo que vão manusear se trata de um citotóxico. Para além disso, apresenta a identificação do doente, para que não ocorra trocas ou erros no momento da administração, o serviço a que se destina, DCI, dosagem, volume do fármaco e seu solvente (quando aplicável), via e tempo de administração, condições de conservação, estabilidade após preparação e rubrica do operador.

No final do dia, depois da elaboração de todos os manipulados, a câmara é limpa da zona mais limpa para a mais suja e permanece ligada durante os 20 minutos seguintes para que sejam arrastadas quaisquer partículas que estejam em circulação. Caso em algum momento, durante a manipulação de citotóxicos, ocorra um derrame ou extravasão está disponível na zona da sala limpa, um kit de contenção de derrames. Este kit apresenta equipamento descartável de proteção individual, material para sinalização, absorção, recolha e tratamento dos resíduos. O kit está, também, disponível em todas as áreas onde há citotóxicos, designadamente na zona de receção de encomendas e no serviço de aprovisionamento.

Por fim, aquando da arrumação dos mapas dos protocolos em dossiês pertencentes ao setor de farmacotecnia, realiza-se o registo informático do seguimento dos doentes. Este documento ajuda os farmacêuticos no conhecimento da terapia previamente instituída e

assim, verificar se houve alterações ou erros no esquema terapêutico renovado ou ajustado ao estado de saúde dos doentes. Esta foi uma das tarefas que realizei regularmente.

### 5.1.2 Preparações de nutrição Parentérica<sup>30,32</sup>

Define-se por nutrição parentérica uma alimentação dada através de uma veia central ou periférica, e que pode complementar ou substituir completamente a alimentação oral. Normalmente, recorre-se a nutrição parentérica quando o doente tem a via oral impedida ou não há absorção gastrointestinal dos alimentos devido a alguma patologia, também é utilizada e prescrita a doentes bastantes fragilizados, débeis, acamados e que necessitam rapidamente de um aporte de nutrientes.

O CHUCB apresenta 3 tipos de bolsas de nutrição parentérica, uma periférica e duas centrais (diferem apenas no volume da bolsa). Todas as bolsas estão individualizadas em 3 compartimentos: glucose, aminoácidos e lípidos, podendo ser aditivadas com outros componentes, como por exemplo oligoelementos, vitaminas ou eletrólitos. Dependendo da condição clínica do doente, pode ser preciso um ajuste relativamente à dose diária necessária para suprimir todas as necessidades nutricionais do doente. Tendo isto em conta, é muito importante uma colaboração entre médicos, nutricionistas e farmacêuticos, de modo a exercer uma boa escolha da bolsa de nutrição a administrar e qual o ritmo de perfusão apropriado.

Aquando da prescrição realizada pelo médico, o farmacêutico tem acesso, através do sistema informático, à informação de qual a bolsa de nutrição e aditivos prescritos. É da responsabilidade do farmacêutico validar a prescrição, assegurando a compatibilidade entre a bolsa e todos os aditivos prescritos e emitir a respetiva ficha de preparação e rótulos. Para isso são registados os lotes e validades de todos os componentes a utilizar e o ritmo de perfusão (divisão do volume total pelo tempo de perfusão).

As preparações estéreis são realizadas sob todas as condições de segurança e esterilidade já mencionadas anteriormente. A grande diferença deste sistema modular em comparação com o sistema modular dos citotóxicos é a pressão e principalmente a utilização de uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal. Esta câmara é utilizada para proteção microbiológica dos produtos, havendo uma movimentação contra o operador, de modo a que a pressão seja positiva no produto e não haja deslocação de partículas na sua direção.

Durante o meu estágio pude preparar várias bolsas de nutrição tanto periféricas como centrais. Aquando da entrada na antecâmara tive que colocar todo o equipamento de proteção à semelhança do equipamento usado para a preparação dos citotóxicos, diferindo no uso de máscara (citotóxicos – máscara P2; bolsas de nutrição – máscara cirúrgica).

Previamente à preparação foi necessário desinfetar sempre o local de trabalho com compressas e álcool a 70%. No decorrer de todo o processo é essencial uma manipulação com técnica asséptica, descartar o material cortante/perfurante no contentor amarelo e verificar se ocorrera formação de precipitados ou separação de fases.

Caso a bolsa esteja conforme, esta é colocada no *transfer* e acondicionada em sacos opacos, devidamente rotulados e colocados no frigorífico, até serem distribuídos juntamente com a medicação da dose unitária. O rótulo deve apresentar a identificação do doente, serviço, data de administração, ritmo de perfusão, composição quantitativa e qualitativa, volume da bolsa, via de administração, data e hora de preparação, condições de conservação e por fim rubrica do operador. As bolsas devem ser conferidas duplamente, sendo que o segundo farmacêutico verifica a conformidade e regista na ficha de preparação.

**Tabela 5**– Informação sobre as bolsas de nutrição parentéricas que podem ser prescritas no CHUCB.

<b>Nome comercial</b>	<b>Composição</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Aporte calórico (kcal)</b>	<b>Volume</b>	<b>Outras informações</b>
NuTRIflex® Lipid peri	4,6g/L de aminoácidos + 64g/L de glucose + 40g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central ou periférica	955kcal	1250ml	Após reconstituição tem validade de 7dias entre 2 e 8°C mais 48h à temperatura ambiente.
Smofkabiven ® central (Fresenius Kabi)	8g/L de aminoácidos + 127 g/L de glucose + 38g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central	1600kcal	1477 ml	Após reconstituição tem validade de 6dias entre 2 e 8°C mais 24h à temperatura ambiente.
Smofkabiven ® central (Fresenius Kabi)	8g/L de aminoácidos + 127 g/L de glucose + 38g/L de lípidos + eletrólitos	Emulsão para perfusão por veia central	2200kcal	1970 ml	Após reconstituição tem validade de 6dias entre 2 e 8°C mais 24h à temperatura ambiente.

### 5.1.3 Preparação vacinas contra a Covid-19

Devido à pandemia e à chegada das vacinas, o CHUCB é um dos locais onde ocorre a vacinação dos profissionais de saúde e colaboradores pertencentes ao hospital.

As vacinas, sendo preparações estéreis, necessitam do mesmo cuidado que as bolsas de nutrição parentérica. Assim, estas são preparadas no setor de farmacotecnia na câmara de fluxo laminar horizontal, uma vez que não é um composto potencialmente perigoso para a saúde humana, e sob condições de manipulação assética. As vacinas consoante o laboratório fornecedor, apresentam diferentes procedimentos de preparação, sendo assim necessário muita atenção e rigor na preparação individual das mesmas.

Seguidamente à preparação, as vacinas são validadas, devidamente rotuladas (contém informação relevante, principalmente da identificação de qual a vacina e condições de conservação) e acondicionadas por um segundo farmacêutico e distribuídas, por um AO, para o local do hospital destinado à vacinação. Juntamente com as vacinas segue um cartão fornecido aos indivíduos vacinados, onde consta o registo da administração da primeira dose, agendamento da segunda dose e subsequentemente registo da segunda dose.

Como a vacina foi recentemente produzida e introduzida no mercado, os SFH contactam posteriormente todos os colaboradores vacinados, de modo a rastrear possíveis efeitos adversos provocados pela administração das vacinas, ou seja, qualquer vacina contra a Covid-19 está sujeita a farmacovigilância.

No decorrer do meu período de estágio, tive a oportunidade de ver a organização da equipa de farmacêuticos na elaboração das vacinas.

### 5.2. Controlo microbiológico<sup>29</sup>

Durante a minha permanência neste setor, assisti à recolha de amostras para a execução do controlo microbiológico: monitorização do ar passivo das duas câmaras (fluxo de ar vertical e horizontal) e do ar das duas salas limpas, através do auxílio de placas de gelose-sangue; recolha de amostras das superfícies das câmaras e das salas limpas com o recurso a uma zaragatoa; recolha de “dedadas” de luvas para uma placa de sedimentação (gelose-sangue); controlo microbiológico do produto estéril preparado nas duas câmaras de fluxo. Todas estas amostras são posteriormente enviadas para análise no Laboratório de Patologia Clínica do CHUCB e os resultados permitem aferir e avaliar a técnica de manipulação assética utilizada e se as condições de trabalho são as mais apropriadas e seguras. Um outro controlo microbiológico efetuado é a análise de amostras de Ar Activo, realizado por uma empresa externa.

Para cada parâmetro analisado há uma periodicidade definida:

**Tabela 6** - Periodicidade dos controlos microbiológicos efetuados nas câmaras de fluxo.

<b>Método</b>	<b>Ambiente trabalho directo (câmara fluxo ar vertical)</b>	<b>Sala Limpa (ambiente circundante à CFLV)</b>
Zaragatoa (amostras de superfície)	Quinzenal	Mensal
“Dedadas” da luva	Quinzenal	Não aplicável
Amostras Ar Passivo (Placas Sedimentação)	Quinzenal	Quinzenal
Amostras de Ar Activo**	Semestral	Semestral (Também aplicável na pré-sala)

\*\* periodicidade acordada com a empresa/laboratório de microbiologia

No controlo microbiológico do produto estéril, para a nutrição parentérica, após preparação das bolsas de nutrição, são retirados 5 ml de amostra. No caso dos citotóxicos, uma vez que não é seguro o envio destes fármacos para a análise no laboratório, devido a sua perigosidade, são preparadas amostras com 2,5ml de NaCl 0,9% + 2,5 ml de água para injetáveis, sujeitas a manipulação idêntica à dos citotóxicos. Esta análise aos produtos é realizada semanalmente.

No controlo das amostras de ar passivo, são utilizadas 4 placas de gelose-sangue, duas colocadas dentro da câmara e outras duas na sala limpa, sendo que duas delas estão fechadas (servem de controlo) e outras duas abertas. Para a análise das “dedadas” de luva são utilizadas duas placas de gelose-sangue, uma para a luva direita e outra para a luva esquerda, onde o manipulador coloca as pontas das luvas, pressionando levemente com os 5 dedos.

Por fim, para as amostras de superfície dentro da câmara, são efetuadas três zaragatoas, uma delas na zona de trabalho (centro da câmara de fluxo laminar), outra num segundo local rotativo e uma terceira de controlo que permanece fechada. Na recolha de amostras das superfícies da sala limpa são efetuadas zaragatoas às paredes da sala com periodicidade rotativa

Os resultados obtidos de todas as análises efetuadas, durante a minha presença neste setor, foram negativos.

### 5.3. Preparações não estéreis<sup>33,34</sup>

A preparação de manipulados não estéreis é da responsabilidade dos TSDT, sendo que os farmacêuticos têm um papel fundamental na validação de toda a preparação dos mesmos. Estes manipulados são preparados no laboratório de farmacotecnia. Os manipulados apenas são preparados após prescrição médica ou mediante pedido de um serviço.

O farmacêutico valida dosagens prescritas, compatibilidade de matérias-primas e a adequação da terapêutica e forma farmacêutica ao doente a que se destina. Os primeiros passos para a preparação de manipulados não estéreis, são a verificação da limpeza de toda a zona de trabalho e inclusive dos equipamentos e materiais de laboratório a serem usados e averiguar se há quantidade disponível de todas as matérias-primas necessárias. O laboratório apresenta vários armários para arrumação das matérias-primas, arrumadas considerando a sua perigosidade e potenciais incompatibilidades e segundo FEFO, ainda dispõe de dois armários distintos onde se separa o material consoante o fim a que se destinam – externo ou interno – minimizando contaminações cruzadas. De notar que na receção de produtos farmacêuticos, as matérias-primas devem ser acompanhadas pelo respetivo boletim de análises e se for um composto perigoso, deve também ser rececionada a ficha de segurança. As matérias-primas ficam em quarentena até validação do respetivo boletim de análise, momento a partir do qual podem ser utilizadas.

Qualquer preparação de manipulados deve ser acompanhada da realização da sua ficha de preparação, gerada informaticamente, e onde consta o nome do manipulado e as matérias-primas utilizadas, lotes, validade, laboratório/fornecedor, quantidade necessária, quantidade pesada, data de preparação, equipamento e técnicas de preparação a usar, ensaios de verificação, material de embalagem, modelo do rótulo, prazo de validade e condições de conservação.

Existem vários passos críticos em qualquer elaboração de manipulados, nomeadamente: a pesagem dos componentes que obriga à supervisão por um farmacêutico; ensaios de verificação, onde se analisa as características organoléticas e pH das formulações (sempre que necessário) e o farmacêutico deve confirmar e validar todos estes parâmetros. Se tudo estiver conforme, o manipulado é embalado conforme descrito na ficha de preparação.

O rótulo é outro componente validado e conferido novamente pelo farmacêutico. Este apresenta identificação do doente, serviço, forma farmacêutica, dosagem, DCI, composição quantitativa, data de preparação, condições de conservação, lote atribuído e precauções. Alguns componentes do rótulo necessitam de um maior destaque e por isso são coloridos (nome do manipulado, via de administração, posologia, validade, identificação do doente). Ainda, podem e devem ser acrescentados ao lote pictogramas de toxicidade ou alertas que se considerem relevantes. Caso o manipulado seja para uso externo, esta informação deve

ser colocada sob fundo vermelho. Por fim, todo o material e zona de trabalho deve ser limpa e arrumada.

Durante o estágio, tive a oportunidade de ver e ajudar na preparação de 3 manipulados: ácido acético 3% e ácido tricloroacético a 50% e 85%.

#### 5.4. Reembalagem<sup>35</sup>

A reembalagem executada no setor de farmacotecnia destina-se a medicamentos sólidos que não existam na dosagem requerida ou são fornecidos pelos laboratórios/fornecedores em embalagens de multidose. A reembalagem é feita para suprimir as necessidades do setor de distribuição de dose individual diária ou para regime ambulatorio, facilitando o acerto do número de medicamentos a dispensar. Contudo, nem todos os medicamentos apresentam características físico-químicas, farmacocinéticas, estabilidade adequadas para o reembalamento.

Existem 2 máquinas para a reembalagem e encontram-se numa sala própria dividida em várias zonas: fracionamento, reembalagem conferida e não conferida. Toda a reembalagem é elaborada pelos TSDT e validada pelo farmacêutico. A máquina semiautomática de reembalagem é utilizada principalmente para o reembalamento de comprimidos fotossensíveis inteiros ou fracionados (apresenta uma manga de embalagem protetora da luz) e para medicamentos citotóxicos. A máquina automática de reembalagem (FDS) adequa-se a comprimidos fracionados ou inteiros, mas que não sejam fotossensíveis nem citotóxicos. A máquina semiautomática apenas reembala um tipo de medicamento de cada vez, enquanto que na FDS conseguimos obter mangas também com o mesmo medicamento e adicionalmente, é possível obter mangas com os princípios ativos necessários e específicos para um determinado doente.

No final, todas as mangas feitas e as cartonagens dos medicamentos utilizados ficam na zona não conferida, até serem validadas pelo farmacêutico. Durante a validação o farmacêutico tem que comparar todos os dados relativos ao comprimido presentes na cartonagem com o que consta no rótulo gerado para a identificação das mangas. Esta validação inclui a conferência de cada manga: DCI, dosagem, forma farmacêutica, lote, validade, laboratório/fornecedor, unidades dispensadas (se houve fracionamento de comprimidos, deve estar presente uma etiqueta demonstrando a quantidade existente: 1/2, 1/3, 1/4) e identificação do hospital. Qualquer não conformidade deve ser reportada e é um dos parâmetros controlados e que ajuda a garantir a qualidade deste setor. Esta foi uma das tarefas que fiz ativamente todos os dias.

## 6. Farmácia Clínica

O farmacêutico como especialista do medicamento, desempenha um papel fundamental na transmissão de informação acerca dos medicamentos, devendo manter atualizados os seus conhecimentos científicos baseando-se em fontes bibliográficas fidedignas e atuais, como participando em formações, congressos, entre outros.

No decorrer do meu estágio, presenciei diariamente o contacto entre farmacêuticos, médicos e enfermeiros, para esclarecimentos de dúvidas, direcionadas ao tratamento em específico de doentes, como também questões sobre medicamentos em geral, nomeadamente a posologia a instituir com Antibióticos, verificando-se, cada vez mais, uma grande preocupação com o uso desta classe de medicamentos (tanto para o doente, como para o meio ambiente).

Cada vez que o farmacêutico intervém na terapêutica instituída aos doentes, a sua intervenção deve ser registada numa base de dados no *Microsoft Access*. Normalmente, o farmacêutico ajusta e melhora, com o conhecimento do médico, a dose, a via de administração, posologia, forma farmacêutica da prescrição. Posteriormente, na base de dados, regista-se o medicamento que necessitou de ajuste, quais as alterações realizadas, o nome do médico prescriptor, o nome do farmacêutico e se o ajuste foi aceite pelo médico. Além disso, para cada intervenção feita, estima-se os benefícios originados relativamente à qualidade e economia. Durante o estágio pude participar ativamente no registo de intervenções, sendo a mais comum o registo das reconciliações terapêuticas, momento em que o doente transita do domicílio para o internamento, sendo crucial a manutenção da medicação já habitual, como também a compatibilidade desta com os novos medicamentos administrados durante o internamento.

De igual forma, todas as questões respondidas a outros profissionais de saúde devem ser registadas também numa base de dados (ficheiro *Microsoft Access*), o que acaba por ser uma mais valia e um grande auxílio na resposta a questões futuras, que poderão ser muito semelhantes ou mesmo idênticas, sistematizando e agilizando a rapidez na resposta a situações que poderão ser por vezes urgentes. No ficheiro deve-se introduzir certos dados, nomeadamente qual a pergunta, medicamento/produto de saúde que suscitou a dúvida, qual o profissional de saúde e o serviço a que pertence, a resposta fornecida pelos SFH e a bibliografia consultada.

Ainda, como suporte na integração de informação e conhecimento científico, os farmacêuticos ao longo dos anos desenvolvem alguns trabalhos/documentos com informação resumo, direcionada a algum tratamento ou classe de fármacos. Ao longo do

meu estágio pude ajudar na atualização de certas tabelas informativas, tendo por base as marcas dos medicamentos existentes no armazém da farmácia:

- Lista de antirretrovirais disponíveis no CHUCB;
- Conversão de mililitros de soluções orais em gotas;
- Dietas entéricas e suplementos alimentares (nomeadamente a isenção de glúten e lactose) ;
- Formulações de ácido valpróico;
- Estabilidade após reconstituição de antibacterianos/antifúngicos;
- Insulinas disponíveis para prescrição;
- Medicamentos conservados a 2-8 °C que não precisam de refrigeração após abertura. ;
- Nutrição parentérica (bolsas disponíveis para prescrição);
- Pós/granulados para administração oral/retal distribuídos em unidades pelos SF;

Para além disso, elaborei de raiz uma tabela resumo sobre possíveis efeitos metabólicos causados pelas associações de fármacos antirretrovirais.

### 6.1. Farmacocinética Clínica: monitorização de fármacos<sup>36</sup>

A farmacocinética é um setor inteiramente da responsabilidade dos farmacêuticos, sendo eles especialistas nos medicamentos e nos seus perfis e parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. A farmacocinética define-se pelo estudo da evolução temporal das concentrações séricas dos fármacos no nosso organismo e permite-nos calcular a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração adequada no local de ação. Através do controlo e análise dos parâmetros farmacocinéticos é possível a individualização posológica e otimização dos tratamentos de modo a obter a eficácia terapêutica máxima, juntamente com incidência mínima dos efeitos adversos.

Todo o processo de monitorização de fármacos inicia-se pelo pedido médico de análises ou pela sugestão de monitorização feita pelo farmacêutico. Seguidamente, os farmacêuticos através das análises de rotina (principalmente creatinina, taxa de filtração glomerular e valores séricos dos fármacos a monitorizar) e da recolha de dados do doente (nome, idade, peso, altura), inserem toda esta informação no sistema informático *Abbottbase PK System*, que irá analisar e estimar os parâmetros farmacocinéticos individuais do doente (volume

de distribuição, tempo de semi-vida, clearance, concentrações máximas e mínimas) e irá propor um regime terapêutico adequado.

Posteriormente, o farmacêutico interpreta os resultados e decide qual o regime posológico mais adequado para os doentes, tendo em mente todas as propostas simuladas no sistema informático e o estado clínico dos indivíduos, como a função renal, gravidade da infeção, resposta anterior à terapêutica. Subsequentemente, o farmacêutico deve seguir o doente e se necessário ajustar o esquema posológico, dando continuidade à monitorização das concentrações séricas dos fármacos.

Todas as decisões e alterações devem ser comunicadas ao médico, para que este possa prescrever. Sempre que se realize uma monitorização, o farmacêutico deve criar um relatório com os dados do doente, os parâmetros farmacocinéticos, medicamento monitorizado, via de administração, forma farmacêutica, posologia, e as modificações que ocorreram. Existem vários fármacos sujeitos a monitorização, principalmente os antibióticos e fármacos com margem terapêutica estreita: Vancomicina, Gentamicina, Amicacina, Digoxina, Fenitoína.

## 6.2. Farmacovigilância<sup>37</sup>

A deteção e notificação de reações adversas a medicamentos (RAM) é bastante importante, aumentando o conhecimento sobre o perfil de segurança dos medicamentos e melhorando a eficácia terapêutica, prevenindo assim, futuros efeitos adversos em doentes sujeitos ao mesmo tratamento.

Apesar da existência do portal RAM no INFARMED, que possibilita a notificação ao sistema nacional de farmacovigilância via eletrónica, o CHUCB desenvolveu um impresso interno onde deve ser registado qualquer tipo de RAM. Contudo apenas notificam o INFARMED se os efeitos adversos detetados contribuírem para o aumento de frequência do efeito adverso, se for uma RAM grave ou não descrita.

Qualquer fármaco pode ser sujeito a farmacovigilância, no entanto, existe um conjunto de fármacos que como ainda não se dispõe de dados de segurança robustos (fármacos cujo folheto informativo/RCM apresenta um triângulo preto invertido) ou foram recentemente introduzidos no Guia Farmacoterapêutico do Hospital, necessitam de uma atenção especial. Esta monitorização especial é chamada de farmacovigilância ativa, ou seja, os farmacêuticos têm uma intervenção proativa e próxima do doente que apresente no seu esquema farmacoterapêutico algum destes fármacos, de modo a detetar e notificar prontamente alguma RAM.

No preenchimento do impresso próprio de notificação de RAM's, deve-se registrar os dados do doente, o seu esquema terapêutico, diagnóstico, o fármaco sob monitorização (lote, marca), data início e fim da administração do fármaco. Caso ocorra algum efeito adverso, este é registado, conjuntamente com as atitudes tomadas face à reação adversa, melhoria ou não após a suspensão, se ocorreu novamente com a reintrodução do fármaco, evolução da RAM (se houve cura, sequelas, recuperação, morte...). Ainda se deve registar qual a medicação concomitante pois há sempre a possibilidade de ocorrência de uma interação medicamentosa.

Durante o meu estágio pude ajudar na criação de alguns relatórios relativos a doentes que iniciaram fármacos sujeitos a farmacovigilância ativa, nomeadamente Remdesivir (usado no tratamento em doentes covid-19), nandrolona e tinzaparina sódica. Outros fármacos que também se encontravam sob farmacovigilância ativo e que foram introduzidos, no ano 2021, na Guia Farmacoterapêutica do CHUCB eram: ceftazidima + avibactam, isavuconazol, mitomicina, pertuzumab, tocilizumab, infliximab, partirómero. Para além destes, devido à pandemia e com o início da vacinação contra a COVID-19, as vacinas também passaram a ser monitorizadas, rastreando qualquer suspeita de efeito adverso. O setor de ambulatório está encarregue principalmente da monitorização dos medicamentos biológicos referidos acima.

### 6.3. Acompanhamento nas visitas medicas

A farmácia clínica veio posicionar o farmacêutico em equipas multidisciplinares, com o objetivo de melhorar a eficiência terapêutica devido a uma intercolaboração de diferentes profissionais de saúde.

Semanalmente vários serviços clínicos realizam reuniões, onde estão presentes pelos menos um profissional das diferentes áreas de saúde: médico, enfermeiro, farmacêutico, fisioterapeutas, assistentes sociais.

No decorrer das reuniões o caso clínico do doente é discutido e debatido entre os vários profissionais, sendo um dos principais papéis do farmacêutico intervir quando houver necessidade, por exemplo, mudar de via de administração, normalmente de IV para oral, alertar o tempo de antibioterapia ou excessiva medicação (podendo haver alguns efeitos sinérgicos entre fármacos), entre outros. Ao longo do meu estágio, pude assistir a duas visitas clínicas do serviço de AVC.

#### 6.4. Gestão de risco

A gestão de risco do medicamento é uma preocupação de todos os profissionais de saúde, pois todos entram em contacto de alguma forma com os medicamentos, tanto na prescrição, validação, preparação, manuseio, administração, sendo qualquer uma destas etapas passíveis de erros. Assim, de forma a minimizar possíveis danos tanto para profissionais de saúde, como doentes que estão sob tratamento farmacoterapêutico, o CHUCB adotou vários procedimentos:

- Medicamentos com nome ou som semelhantes (*LASA – look-alike, sound-alike*) apresentam um rótulo especial (STOP) e as primeiras letras do fármaco estão em maiúsculas.

- O mesmo medicamento em embalagens semelhantes, mas com dosagens diferentes apresenta um semáforo de cores (verde-dosagem menor; amarelo-dosagem intermédia; vermelho-dosagem maior);

- Gavetas e prateleiras que contenham medicamentos potencialmente perigosos são sinalizadas;

- Identificação de medicamentos sujeito a certas condições de conservação ou manuseio (etiqueta de “dose parcial” ou “guardar no frigorífico);

- Doentes que apresentem nomes idêntico, como referido anteriormente, as suas gavetas apresentam uma etiqueta: “nomes idênticos”;

- Os medicamentos citotóxicos apresentam etiquetas específicas relativamente ao perigo de toxicidade e possível contacto com a pele humana.

### 7. Ensaio clínico<sup>38</sup>

O principal papel do farmacêutico nos ensaios clínicos é controlar todo o circuito dos medicamentos experimentais quando estes chegam ao hospital, especialmente a sua receção, armazenamento, conservação, dispensa e devolução.

Antes de se iniciar qualquer ensaio clínico é necessário uma reunião prévia com a equipa de trabalho e com profissionais das instalações/hospital escolhido como centro de estudo. A equipa multidisciplinar encarregue da realização do estudo, é constituída por: um promotor (representante da indústria ou universidade responsável pelo estudo), monitor, investigador e farmacêuticos do hospital que efetua o ensaio clínico.

Segundo as boas práticas dos SFH do CHUCB, todos os registos dos diversos ensaios clínicos realizados no hospital, devem ser sempre que necessário atualizados e guardados,

facilitando a consulta por parte de toda a equipa de investigação. São da responsabilidade do farmacêutico o registo das dispensas, inventários, devoluções ou inutilizações devido ao término da validade. Uma outra tarefa muito importante do farmacêutico, é a conferência e reconciliação das guias de remessa com o que foi realmente recebido, registo e monitorização das condições de conservação do armazenamento destes medicamentos experimentais.

Qualquer medicamento só é aceite e utilizado no ensaio clínico a que se destina se cumprir todos os requisitos de segurança e condições de conservação determinados, nomeadamente se a leitura do logger que acompanhou a medicação durante o seu transporte registar temperaturas dentro do intervalo estipulado. Posteriormente, estes dados são enviados ao monitor/promotor. Se ocorrer um desvio de temperatura a medicação deve ser colocada em quarentena e deve ser notificado o promotor.

No CHUCB está presente uma empresa de consultoria para a investigação clínica (*BlueClinical*), que auxilia toda a equipa multidisciplinar durante os ensaios clínicos. Geralmente, é um colaborador da empresa (coordenador de ensaio clínico) que transporta a medicação desde a farmácia até ao doente. Os desperdícios recolhidos (medicamento experimental não administrado, ou embalagens vazias), são devolvidos aos SFH que posteriormente irão ser recolhidas pelo laboratório/fornecedor para a adequada destruição. Esta devolução de medicação por parte do doente é bastante importante pois ajuda na monitorização da *compliance* dos doentes durante o ensaio clínico.

## **8. Comissões Técnicas**<sup>4,39</sup>

As comissões técnicas são órgãos muito importantes e que apoiam o hospital, principalmente o Conselho Administrativo na tomada de muitas decisões, tendo assim um carácter consultivo. A presença de comissões assegura uma maior qualidade, segurança e eficácia nos serviços prestados à população.

Nos hospitais é obrigatório a existência de algumas comissões: Comissão de Ética para a Saúde, Comissão de Farmácia e Terapêutica, Comissão de Controlo de Infeção e a Comissão da Qualidade e Segurança do Doente. Dentro destas comissões, o farmacêutico tem que pertencer obrigatoriamente a todas, excetuando a Comissão de Controlo de Infeção.

Durante o meu estágio, na execução de várias tarefas verifiquei que a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) tinha uma forte presença na tomada de decisões e desenvolvimento de protocolos para otimizar as atividades da farmácia. Para além disso, a CFT do CHUCB é constituída por 3 farmacêuticos (regime de paridade) e reúne-se todas as quartas-feiras,

debatendo várias terapêuticas instituídas, alternativas terapêuticas que sejam necessárias adicionar ao Guia Farmacoterapêutico, entre outros assuntos, uma vez que o objetivo desta comissão é "propor, no âmbito das respectivas unidades de saúde, as orientações terapêuticas e a utilização mais eficiente dos medicamentos, no âmbito da política do medicamento, apoiadas em bases sólidas de farmacologia clínica e evidência da economia da saúde sobre custo-efetividade, monitorizando a prescrição dos medicamentos, a sua utilização e garantindo a todos os utentes a equidade no acesso à terapêutica".

Destaco também a Comissão de Ética, que está presente em todas as atividades desenvolvidas pelo hospital. É regulamentada pelo Decreto-Lei nº 80/2018, de 15 de outubro, e o seu principal é assegurar os direitos e deveres dos utentes, salvaguardando a dignidade, autonomia, consentimento livre e informado, justiça e integridade humana na prestação de cuidados de saúde ou na valência de investigação clínica. As principais funções desempenhadas por esta comissão, passam pela emissão de pareceres específicos de cada caso ou realização de formações em bioética para os profissionais de saúde da instituição.

## **9. Conclusão**

O estágio em Farmácia Hospitalar foi o culminar de 5 anos de estudos intensivos e tão enriquecedores. Durante o estágio para além de terem sido postos à prova os meus conhecimentos, houve uma contínua aprendizagem acerca das diversas funções que um farmacêutico hospitalar pode desempenhar e da sua importância na integração e relação com outros profissionais de saúde, onde verifiquei uma grande proximidade, cooperação e entreaajuda.

Ainda, devido à divisão pelos diversos setores, foi-me permitido dedicar individualmente a cada área e atividade, integrando-me cada vez mais no papel do farmacêutico. O foco na segurança e qualidade em todas as atividades foi algo que me marcou pela positiva, reconhecendo o grande esforço de todos os colaboradores para atingirem este objetivo fundamental.

Agradeço a toda a equipa que me acolheu e se disponibilizou para ensinar, integrar, transmitindo todos os seus conhecimentos e profissionalismo.

## 10. Referências

1. Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, et al. Manual da Farmácia Hospitalar. *Ministério da Saúde* 2005; 69.
2. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. *Man Boas Práticas Farmácia Hosp* 2018; 1: 3–75.
3. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.27. In: *Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde*. 1ª edição, Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
4. Despacho n.º 1729/2017. Diário da República, Série II de 2017-02-23, <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/1729-2017-106509261> (2017).
5. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República, Série I de 2006-08-30, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387> (2006).
6. Portaria n.º 981/98, de 8 de junho. Diário da República, Série I-B de 1998-11-24, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/981-1998-216315> (1998).
7. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.10. In: *Conferência de medicamentos/outras produtos de saúde entrados nos serviços farmacêuticos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
8. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.04. In: *Normas para a receção e armazenamento de matérias-primas e material de embalagem*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
9. Parlamento Europeu e do Conselho. Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001, [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83\\_consol\\_2012/dir\\_2001\\_83\\_cons\\_2012\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_pt.pdf) (2001).
10. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.32. In: *Rotulagem de medicamentos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
11. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.19. In: *Normas para a receção e armazenamento de substâncias inflamáveis*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
12. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.03. In: *Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
13. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.15. In: *Gestão de gases medicinais*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
14. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.11. In: *Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.

15. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.12. In: *Recolha de Lotes de Medicamentos ordenada pelo Infarmed, ou Produtores/Distribuidores*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
16. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.29. In: *Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
17. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.o8. In: *Armazenamento e Distribuição*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
18. Procedimento Interno CHCB.PI.FARM.28. In: *Distribuição semi-automática (PYXIS®)*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2021.
19. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.o8. In: *Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
20. Procedimento interno CHUCB.PI.FARM.o4. In: *Dispensa de medicamentos em ambulatório*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
21. Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962. Diário do Governo, Série I de 1962-02-22, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/44204-1962-517785> (1962).
22. Decreto-Lei nº 206/2000 de 1 de setembro. Diário da República, Série I-A de 2000-09-01, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/206-2000-580873> (2000).
23. INFARMED I.P. Circular Normativa nº 01/CD/2012 de 31 de novembro, <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1154797/Procedimentos+de+cedência+de+medicamentos+no+ambulatório+hospitalar/f82c9f45-6f63-47c2-900d-1f5dbff74765?version=1.2>.
24. Procedimento interno CHUCB.PI.COMFT.21. In: *Dispensa gratuita de medicamentos sem suporte legal em ambulatório hospitalar*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2017.
25. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República, Série II de 2000-10-30, <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho-conjunto/1051-2000-3623673> (2000).
26. Procedimento interno CHUCB.PI.FARM.o5. In: *Circuito de medicamentos hemoderivados*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, p. 2020.
27. Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro. Diário da República, Série I-A de 1993-01-22, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/15-1993-585178> (1993).
28. Procedimento interno CHUCB.PI.FARM.26. In: *Circuito de estupefacientes e psicotrópicos*.

- Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
29. Procedimento operativo CHUCB.PO.FARM.02. In: *Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos nos serviços farmacêuticos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
  30. Procedimento operativo CHUCB.PO.FARM.05. In: *Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica nos serviços farmacêuticos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2019.
  31. Ordem dos Farmacêuticos. *Manual de preparação citotóxicos*. 2013.
  32. Sousa A, Martins C, Freitas O, et al. Manual de nutrição artificial. *Ordem dos Farmacêuticos*.
  33. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República, Série I-B de 2004-06-02, <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/594-2004-261875> (2004).
  34. Procedimento operativo CHUCB.PO.FARM.12. In: *Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
  35. Procedimento operativo CHCB.PO.FARM.01. In: *Normas para a embalagem de medicamentos orais sólidos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
  36. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.30. In: *Processo de Farmacocinética*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
  37. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.31. In: *Farmacovigilância e Farmácia Clínica*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2020.
  38. Procedimento interno CHCB.PI.FARM.33. In: *Processo de ensaios clínicos*. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, 2018.
  39. Decreto-Lei nº80/2018, de 15 de outubro. Diário da República, Série I de 2018-10-15, <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/80-2018-116673880> (2018).

## Anexos

### Anexo I – Formulário de requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados: “via farmácia” e “via serviço” respetivamente (Despacho nº 1051/2000)

<b>MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS</b>				
<b>REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO</b>				
<i>(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos <sup>(*)</sup>)</i>				
HOSPITAL _____		SERVIÇO _____		
<b>Médico</b> <i>(Nome legível)</i> _____ N.º Mec. _____ ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ___/___/___		<b>Identificação do doente</b> <i>(nome, B.I., n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i> _____ _____ _____ <i>Apor etiqueta autocolante cínografo ou outro. Evitar tintas autocolantes, com a identificação do doente, quantas as unidades requisitadas</i>		<b>Quadro A</b>
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA (A preencher pelo médico)</b>				
<b>Hemoderivado</b> _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____ _____ _____				<b>Quadro B</b>
<b>REGISTO de DISTRIBUIÇÃO N.º ___/___/___ (*) (A preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</b>				<b>Quadro C</b>
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. Origem/Fornecedor	N.º Cerf. INFARMED
Enviado ___/___/___ Farmacêutico _____ N.º Mec. _____				
<i>(*) Excepcionalmente o Plasma Fresco Congelado Inativado poderá ser distribuído e ter registo e arquivo no serviço de Imunohemoterapia</i>				
Recebido ___/___/___ Serviço requisitante _____ N.º Mec. _____				
<i>(Assinatura)</i>				
<b>I. Instruções relativas à documentação:</b>				
A requisição, constituída por 2 vias ( <b>VIAFARMÁCIA E VIASERVIÇO</b> ), é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos.				
<b>VIASERVIÇO</b> – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente.				
<b>VIAFARMÁCIA</b> – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <u>Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inativado, bem como o arquivo da viafarmácia, poderá ser feito pelos serviços de imunohemoterapia.</u>				
<b>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</b>				
a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.				
b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo, serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).				



## Anexo II - Formulário (anexo X) de requisição, distribuição e administração de estupefacientes e psicotrópicos (Portaria nº 981/98 de 8 de junho)

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A,  
ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 1593, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º

Serviços Farmacêuticos  
do

Código   
SERVIÇO   
SALA

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

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

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

# Apêndice: Poster apresentado no XVI Simpósio do CICS-UBI

## Development and optimization of cationic nanoemulsions

Rita Bulha<sup>1,2</sup> (\*), Fani Sousa<sup>1,2</sup>, Adriana Santos<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CICS-UBI: Health Sciences Research Centre, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal;

<sup>2</sup> Faculty of Health Sciences, University of Beira Interior, Covilhã, Portugal;

(\*Email: ritabulha@gmail.com)

### Background

Nanoencapsulation of drugs / biopharmaceuticals, like small interfering RNA (siRNA) brings many advantages [1]:

- it protects drugs from physiological aggressions,
- increase their stability and
- facilitate interaction with the site of action.

Cationic nanoemulsions are expected to promote encapsulation of negatively charged siRNA and to increased interaction with cell membranes/mucoadhesion, promoting the permanence of the formulation in the local of administration [2].

### Aim

To incorporate cationic lipids in a previously developed innovative nanoemulsion, to:

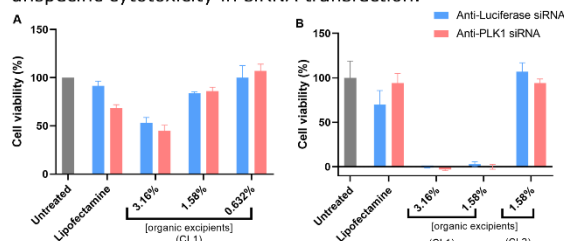
- evaluate their potential for siRNA transfection, and
- to optimize their composition in view of their use to promote mucoadhesion to the nasal cavity.

### Methods

siRNA transfection potential of formulations was assessed by use of control anti-PLK1 and anti-Luciferase sequences in cancer cells and further analyzing cell viability using the resazurin reduction assay. The formulation's hydrodynamic size and zeta potential were measured by dynamic and electrophoretic light scattering. The cytotoxicity of the most favorable nanoemulsions was studied in human fibroblasts also using the resazurin reduction assay.

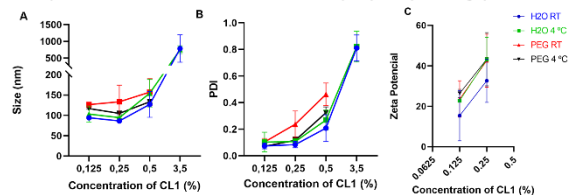
### Results

1 – Formulations were either ineffective or showed unspecific cytotoxicity in siRNA transfection.



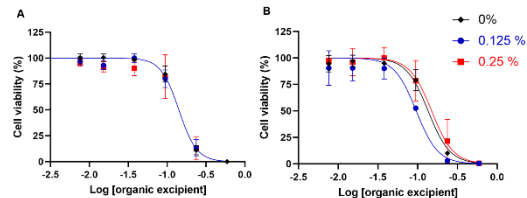
**Figure 1 - Cell viability of HeLa cells after 72h or 96h of transfection. A.** Cationic lipid 1 (CL1) was incorporated in the nanoemulsion at 0.5% (w/w). **B.** Cationic lipid 1 (CL1) and 2 (CL2) were incorporated in the nanoemulsion at 3.5% and 7% (w/w), respectively. Formulations were compared to a commercial reagent: Lipofectamine RNAiMAX (Lipo). At 96 hours the results were similar.

2 – Droplets with nanometric and very homogenous size are obtained up to 0.25% cationic lipid 1 at room temperature and in the absence of polyethylene glycol.



**Figure 2 – Physical characterization of formulations as a function of cationic lipid 1 concentration in the formulation.** Formulations were prepared with or without polyethylene glycol (PEG) and evaluated at room temperature (RT) or under refrigeration (4 °C). **A.** Hydrodynamic mean size **B.** polydispersity index (PDI) **C.** zeta potential. The zeta potential values are only shown for the most promising formulations with lower concentrations of cationic lipid.

3 – Cationic lipid 1 incorporation up to 0.25% does not increase formulations' cytotoxicity.



**Figure 3 - Cell viability of NHDF cells after 30 minutes of exposure with different formulations with varying concentration of cationic lipid 1 (CL1).** **A.** Formulations without polyethylene glycol (PEG) in the aqueous phase **B.** Formulations with PEG in the aqueous phase

### Conclusion

Further optimization is needed to ascertain the effectiveness of the formulation in siRNA encapsulation and gene silencing. Importantly, an optimized nanoemulsion with cationic lipids was achieved, which has promising characteristics for good performance if administered intranasally.

### References

- [1] D. Bhavsar, K. Subramanian, S. Sethuraman, and U. Krishnan, "Translational siRNA Therapeutics Using Liposomal Carriers: Prospects & Challenges," *Curr. Gene Ther.*, vol. 12, no. 4, pp. 315-332, 2012, doi: 10.2174/156652312802083611.
- [2] V. P. Torchilin, "Multifunctional nanocarriers," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 58, no. 14, pp. 1532-1555, 2006, doi: 10.1016/j.addr.2006.09.009.

**Acknowledgements:** The work was supported by European Regional Development funds through the Operational Programme "Centro 2020", through the ICON project (reference CENTRO-01-0145-FEDER-000013) and national funds through "Fundação para a Ciência e a Tecnologia" (reference UIDB/00709/2020).