

Revisão de modelos *ex vivo* nos estudos pré-clínicos de segurança de preparações nasais
Experiência Profissionalizante na vertente de
Investigação, Farmácia Comunitária e Farmácia
Hospitalar

Gonçalo Dias Almeida

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

Orientador: Prof^a. Doutora Adriana Oliveira dos Santos

fevereiro de 2024

Declaração de Integridade

Eu, Gonçalo Dias Almeida, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39830 do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã 05/01/2024

Gonçalo Dias Almeida

Agradecimentos

Os meus agradecimentos são direcionados a todos aqueles que me acompanharam ao longo deste percurso de muito trabalho, dedicação, momentos altos e baixos vividos nos últimos anos e me orgulho de os ter tido comigo pois nunca o faria sem eles.

Primeiramente, e sem deixar de ser, um grande obrigado aos meus pais, Jorge e Lurdes, pela educação que me deram, por me darem forças e me apoiarem desde o primeiro instante mesmo nas alturas em que o foco não deveria ser meu. Aos meus avós, em especial à minha falecida avó Julieta que seguramente ficaria muito contente por me ver acabar o curso e me tornar no homem que me tornei.

Ao meu falecido amigo “Luisinho”, que mesmo doente se disponibilizou a ajudar-me, retirar certas dúvidas e a direcionar-me para o curso mais adequado a mim, pois sem ele provavelmente este percurso não se iniciaria.

À minha família académica e às amizades provenientes desta, em especial ao meu homónimo Gonçalo Almeida, Iryna, Cardoso, Alex, Marrão e Ana Catarina. Agradeço sobretudo pela amizade que se formou, pelo companheirismo, por me colocarem juízo na cabeça e me motivarem quando parecia o fim. Cresci muito ao lado de cada um, ganhei para além de maturidade, amigos que sei que são para a vida. Obrigado! Todo o tempo passado com vocês é pouco.

À minha segunda casa da Covilhã, como lhe chamava pelo tempo despendido nesta com elas, Carolina Marques, Eduarda Reis e Mariana Fajardo. Foram demasiados momentos partilhados desde o primeiro ano, momentos que levarei para a vida inteira, momentos bons e momentos maus, mas sei que certamente o meu percurso não teria sido tao fácil sem elas. Agradecer por me terem apoiado no pior momento da minha vida, que isso jamais esquecerei. Das três, gostaria de destacar, a Carolina Marques que para além de ser uma colega, foi uma companheira e um pilar na minha vida, a qual lhe desejo o melhor no seu futuro.

À minha orientadora, Professora Doutora Adriana Santos, por não ter desistido de mim, pela disponibilidade, paciência e dedicação ao longo deste trabalho.

À Farmácia Grão Vasco e toda a sua equipa, por quem fiquei com a maior admiração e carinho. Agradecer pela oportunidade, pelos ensinamentos, boa disposição e das amizades que se formaram desta.

A toda a equipa do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, com especial atenção à Dra. Susana Carvalho, Duarte Loio, Ricardo Rodrigues e Dr. Norberto Cardoso por facilitarem a adaptação, pelo apoio, ensinamentos e pela boa disposição.

Por último, mas não menos importante, aos meus amigos trancosenses, em especial à minha melhor amiga Beatriz que me ajudou no que podia e no que não podia ao longo do meu percurso académico e pessoal.

A todos os supracitados e aos outros que também marcaram a minha vida e o meu percurso académico, e que não estão mencionados em cima, um sincero obrigado do fundo do meu coração.

Resumo

O presente relatório, constituído por três capítulos, reúne três experiências integrantes da unidade curricular “Estágio” e representa a etapa final na obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O primeiro capítulo corresponde à vertente de Investigação, uma revisão de literatura sobre modelos *ex vivo* para avaliação da segurança durante a investigação e desenvolvimento de preparações nasais; o segundo diz respeito à experiência de estágio em Farmácia Comunitária; o terceiro à experiência de estágio em Farmácia Hospitalar.

O Capítulo I intitula-se de “Revisão de modelos *ex vivo* nos estudos pré-clínicos de segurança de preparações nasais”. A pesquisa em modelos de estudo para avaliação de medicamentos intranasais tem sido impulsionada pela necessidade de compreender melhor a fisiologia e a patologia das vias respiratórias superiores, bem como pelo interesse crescente na entrega eficaz de fármacos por via nasal. O epitélio nasal, que constitui a mucosa nasal, desempenha um papel crucial como primeira linha de defesa contra xenobióticos e agentes patogénicos, que apesar de ser bastante propensa à deterioração, é um local de grande interesse para investigações de novos medicamentos bem como de medicamentos já existentes devido às suas vantagens comparativamente às outras vias de entrega medicamentosa. A controvérsia em torno do uso de animais vivos em ensaios pré-clínicos tem motivado a busca por modelos alternativos, como os *ex vivo* e *in vitro*. Enquanto tradicionalmente a avaliação da segurança de novos medicamentos é realizada *in vivo*, os modelos *ex vivo* oferecem uma alternativa mais rápida, económica e ética, ao mesmo tempo que proporcionam uma aproximação mais próxima das condições *in vivo* em comparação com os modelos celulares *in vitro*. A presente revisão foca-se na caracterização desses modelos, nas suas vantagens e desvantagens e na sua possível utilidade nos estudos pré-clínicos de segurança das novas formulações farmacêuticas nasais. A avaliação de cada um dos modelos foi feita com base no animal, na mucosa usada, nos controlos positivos e negativos assim como que tecidos e células eram observados pós ensaio para se concluir se a formulação era segura. Nos resultados obtidos destacam-se os sapos para avaliação da ciliotoxicidade e dos suínos e ovinos na avaliação histopatológica.

O Capítulo II remete à minha experiência durante o estágio curricular em Farmácia Comunitária, bem como todas as funções desempenhadas, que decorreu entre 7 de fevereiro e 29 de abril de 2022, na Farmácia Grão Vasco, sob orientação da Dr.^a Bruna Lopes. Neste capítulo é descrita toda a realidade experienciada ao longo deste período,

desde a organização e gestão da farmácia até às experiências pessoais face à evolução tecnológica vivida pela área de saúde e de contacto com o utente.

O Capítulo III faz referência à minha experiência durante o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, no Hospital São Teotónio, entre 1 de maio e 17 de junho de 2022, sob orientação da Dr.^a Susana Carvalho. Este período de estágio permitiu-me contactar com as atividades diárias de intervenção de um Farmacêutico Hospitalar com as quais tinha tido pouco contacto e que se revelou importante tanto na aprendizagem de novos conceitos como a nível pessoal.

Palavras-chave

Ciliotoxicidade; Estudos histopatológicos; Estudos de segurança; Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; Modelo animal; Modelo ex vivo; Mucosa nasal.

Abstract

The present report, consisting of three chapters, brings together three experiences as part of the course unit "Internship" and represents the final stage in obtaining the master's degree in Pharmaceutical Sciences. The first chapter corresponds to the Research aspect, a literature review on *ex vivo* models, for safety studies during the investigation and development of nasal preparations; the second concerns the internship experience in Community Pharmacy; the third, the internship experience in Hospital Pharmacy.

Chapter I is titled "Review of *ex vivo* models in preclinical safety studies of nasal preparations." Research on study models for the evaluation of intranasal medications has been driven by the need to better understand the physiology and pathology of the upper respiratory tract, as well as by the growing interest in effective drug delivery via the nasal route. The nasal epithelium, which constitutes the nasal mucosa, plays a crucial role as the first line of defense against xenobiotics and pathogenic agents. Despite being prone to deterioration, it is a site of great interest for investigations into new drugs as well as existing drugs due to its advantages compared to other drug delivery routes. The controversy surrounding the use of live animals in preclinical trials has prompted the search for alternative models, such as *ex vivo* and *in vitro* models. While traditionally, the safety assessment of new drugs is conducted *in vivo*, *ex vivo* models offer a faster, more economical, and ethical alternative, while providing a closer approximation to *in vivo* conditions compared to *in vitro* cellular models. This review focuses on the characterization of these models, their advantages and disadvantages, and their potential utility in preclinical safety studies of new nasal pharmaceutical formulations. The evaluation of each model was based on the animal used, the mucosa employed, positive and negative controls, as well as which tissues and cells were observed post-assay to conclude if the formulation was safe. The results highlight frogs for ciliotoxicity evaluation and pigs and sheep for histopathological assessment.

Chapter II refers to my experience during the curricular internship in Community Pharmacy, as well as all the functions performed, which took place between February 7th till April 29th, 2022, at "Farmácia Grão Vasco", under the guidance of Dr. Bruna Lopes. This chapter describes all the reality experienced during this period, from the organization and management of the pharmacy to personal experiences regarding the technological evolution experienced in the healthcare field and interaction with patients.

Chapter III refers to my experience during the curricular internship in Hospital Pharmacy at “Hospital São Teotónio”, between May 1st till June 17th, 2022, under the guidance of Dr. Susana Carvalho. This internship period allowed me to engage in the daily activities of a Hospital Pharmacist, which I had little previous exposure to, and proved to be significant both in learning new concepts as well on a personal level.

Keywords

Animal model; Ciliotoxicity; Community Pharmacy; Ex vivo model; Histopathological studies; Hospital Pharmacy; Nasal mucosa; Safety studies.

Índice

Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract.....	ix
Lista de Figuras.....	xv
Lista de Tabelas	xvii
Lista de Acrónimos	xix
Capítulo I	1
Revisão de Modelos <i>Ex Vivo</i> nos Estudos Pré-Clínicos de Segurança de Preparações Nasais.....	1
1.Introdução.....	1
1.1 Via Intranasal	2
1.2 Mucosa Nasal	4
1.2.1 Epitélio escamoso	4
1.2.2 Epitélio de Transição.....	5
1.2.3 Epitélio Respiratório	5
1.2.4 Epitélio Olfativo	6
1.3 Mucosa Nasal Humana e Animal.....	7
1.4 Modelos <i>Ex Vivo</i>	8
2.Objetivo.....	9
3.Materiais e Métodos.....	10
4.Resultados e Discussão: Modelos Animais <i>Ex Vivo</i> em Ensaio Toxicológicos de Segurança.....	10
4.1 Modelo <i>ex vivo</i> com origem em Sapo Bufonidae	12
4.2 Modelo <i>ex vivo</i> com origem em gado Suíno ou Suiforme	13
4.3 Modelo <i>ex vivo</i> com origem em Bovino ou Bovinae.....	15
4.4 Modelo <i>ex vivo</i> com origem em gado Caprinae.....	16
4.4.1 Género Caprino ou Capra Hircus	16
4.4.1 Género Ovino ou Ovis Aries	17
4.5 Análise dos Resultados Obtidos.....	19
4.6 Limitações do Estudo	20
5.Conclusão.....	21
6.Referências Bibliográficas.....	22
Capítulo II.....	29

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	29
1.Introdução	29
2. Farmácia Grão Vasco.....	30
2.1 Localização e Funcionamento	30
2.2 Instalações e Organização Física da Farmácia.....	31
2.2.1 Espaço Exterior.....	31
2.2.2 Espaço Interior.....	31
2.2.2.1 Área de Atendimento ao Público	31
2.2.2.2 Área do BackOffice	33
2.2.2.2.1 Zona de Receção de Encomendas.....	33
2.2.2.2.2 Armazenamento de Medicamentos	33
2.2.2.2.3 Armazém	34
2.2.2.2.4 Gabinete de Atendimento Personalizado.....	34
2.2.2.2.5 Sala de Formação	34
2.2.2.2.6 Laboratório.....	35
2.2.2.2.7 Gabinete da Diretora Técnica.....	35
2.2.2.2.8 Outras Áreas Reservadas aos Colaboradores.....	35
2.3 Recursos Humanos	35
2.4 Sistema Informático.....	37
2.4.1 Cartão da Farmácia.....	37
3.Fontes de Informação.....	38
4.Aprovisionamento e Armazenamento.....	38
4.1 Fornecedores e Realização de Encomendas	39
4.2 Receção e conferência de encomendas	40
4.3 Gestão de Devoluções.....	41
4.4 Armazenamento de Encomendas	42
4.5 Prazos de Validade	42
4.6 Controlo de Temperatura e Humidade	42
5.Interações Farmácia-Utente-Medicamento.....	43
5.1 VALORMED.....	43
5.2 Programa Troca de Seringas	43
5.3 Farmacovigilância	44
6.Atendimento e Dispensa de Medicamentos.....	44
6.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica.....	45
6.1.1 Receituário	45
6.1.1.1 Receitas Manuais.....	45
6.1.1.2 Receitas Eletrónicas	46

6.1.2 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial: Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos.....	47
6.1.3 Regimes e Planos de Participação	48
6.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	48
7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde.....	49
7.1 Produtos de Dermofarmácia e Cosmética	50
7.2 Produtos Dietéticos para Alimentação Especial	50
7.3 Suplementos Alimentares e Fitoterapia.....	51
7.4 Medicamentos de Uso Veterinário.....	52
7.5 Dispositivos Médicos	52
8.Preparação de Medicamentos Manipulados.....	52
9.Outros Serviços e Cuidados Prestados na Farmácia.....	53
9.1 Serviço de <i>Check-up</i> Saúde	53
9.2 Determinação de parâmetros antropométricos	54
9.3 Administração de injetáveis.....	54
9.4 Serviço Farmacêutico ao Domicílio	54
9.5 Serviço de Entrega ao Domicílio	55
9.6 Receção de Medicação Hospitalar	55
9.7 Preparação Individualizada da Medicação (PIM)	56
9.8 Farmadrive	57
9.9 Serviço de Cosmética e Aconselhamento Nutricional	57
10.Contabilidade e Gestão Administrativa.....	57
10.1 Processamento do Receituário e Faturação Mensal.....	58
10.2 Gestão da Documentação Relativa a MEP e Benzodiazepinas	59
11. Conclusão.....	59
12.Referências Bibliográficas.....	61
Capítulo III – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar.....	62
1. Introdução	62
2.Organização e Estrutura dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.....	63
2.1 Caracterização do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E.....	63
2.2 Localização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.....	63
2.3 Período de Funcionamento dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares.....	63
2.4 Espaço Físico do Serviços Farmacêuticos Hospitalares	63
2.5 Recursos Humanos	64
2.6 Sistema Informático	64
3.Circuito do Medicamento nos SFH do HST.....	65
3.1 Aprovisionamento	65

3.2 Receção e Conferência de Produtos Farmacêuticos.....	66
3.3 Armazenamento dos Produtos Farmacêuticos	67
3.4 Controlo de Stocks e Prazos de Validade	68
4. Distribuição.....	68
4.1 Sistema de Distribuição Tradicional ou Clássica.....	69
4.2 Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária	69
4.3 Sistema de Distribuição Semiautomática através do <i>Kardex</i> ® e do <i>Fast Dispensing System</i> ®.....	70
4.4 Sistema por Reposição de Stocks Nivelados	71
4.5 Sistema de Distribuição de Medicamentos a Doentes em Ambulatório.....	71
5. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial.....	72
5.1 Psicotrópicos, Estupefacientes e Benzodiazepinas.....	72
5.2 Hemoderivados	73
6. Preparação e Controlo de Produtos Farmacêuticos Estéreis.....	74
6.1 Preparação de Fármacos Citotóxicos.....	74
6.2 Manipulação de Preparações Não Estéreis	75
6.3 Reembalagem em Dose Unitária.....	76
7. Acompanhamento da Visita Médica.....	77
8. Farmacovigilância	77
9. Ensaios Clínicos.....	77
10. Comissões Técnicas Hospitalares.....	78
11. Realização de um Trabalho de Pesquisa.....	79
12. Conclusão.....	79
13. Referências Bibliográficas.....	81

Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição geográfica de espécies animais nos estudos pré-clínicos de segurança.	11
--	----

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Resumo do modelo ex vivo com origem em sapo Bufonidae.....	12
Tabela 2 - Resumo do modelo ex vivo com origem em gado suíno ou Suiforme.	13
Tabela 3- Resumo do modelo ex vivo com origem em gado bovino ou Bovinae.....	15
Tabela 4-Resumo do modelo ex vivo com origem em gado caprino.	16
Tabela 5-Resumo do modelo ex vivo com origem em gado ovino.....	17
Tabela 6- Recursos Humanos da Farmácia Grão Vasco.....	36

Lista de Acrónimos

ANF	Associação Nacional de Farmácias
AO	Anti Obstipante
AR	Anti Regurgitação
AT	Assistentes Técnicos
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CHTV	Centro Hospitalar Tondela-Viseu
CNP	Código Nacional do Produto
DCI	Denominação Comum Internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DIDDU	Distribuição Individual Diária em Dose Unitária
DT	Diretor Técnico
FDS	Fast Dispensing System
FEFO	First Expire - First Out
FGV	Farmácia Grão Vasco
FIFO	First In - First Out
HA	Hipoalergénico
HST	Hospital de São Teotónio
IMC	Índice Massa Corporal
INCM	Imprensa Nacional da Casa da Moeda
LASA	Look-Alike Sound-Alike
MARS	Medicamento de Alto Risco
MEP	Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MUV	Medicamento Uso Veterinário
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVF	Preço de Venda à Farmácia
PVP	Preço Venda ao Público
RAM	Reação Adversa Medicamento
RCM	Resumo Características do Medicamento
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNS	Serviço Nacional de Saúde
TSDT	Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica
UCPC	Unidade Centralizada de Preparação de Citoxicos

Capítulo I

Revisão de Modelos *Ex Vivo* nos Estudos Pré-Clínicos de Segurança de Preparações Nasais

1. Introdução

Ao longo dos últimos anos, a via de administração nasal tornou-se uma via alternativa e promissora para medicamentos e formulações, oferecendo muitas vantagens em comparação com outras vias de administração como a oral e parentérica. Essas vantagens incluem a rápida absorção do medicamento, a evicção do metabolismo hepático de primeira passagem e o alto potencial para atingir o sistema nervoso central. No entanto, antes destes serem disponibilizados para uso clínico, é necessário garantir a segurança e eficácia dos medicamentos administrados por via nasal, sendo submetidos a estudos pré-clínicos rigorosos de segurança e toxicidade [1]–[3].

Os estudos pré-clínicos de segurança e toxicidade são uma etapa importante no desenvolvimento de novos candidatos a fármacos e formulações, servindo para avaliar os efeitos adversos provenientes destes e determinar a sua segurança em diferentes doses e condições. Para isso, modelos *in vitro* e *ex vivo* têm sido amplamente utilizados nesses estudos de forma a avaliar a absorção, permeabilidade e toxicidade dos medicamentos em células e tecidos do nariz, reduzindo a necessidade de modelos animais vivos. Alguns dos modelos mais utilizados incluem células epiteliais, modelos de mucosa nasal, cultura de tecidos, entre outros [4].

Embora os atuais avanços na utilização de modelos *in vitro* e *ex vivo*, oferecerem uma alternativa ética, eficiente e de bem-estar animal, os modelos animais ainda são frequentemente utilizados em estudos pré-clínicos de segurança e toxicidade, principalmente em estudos de toxicidade sistêmica e farmacocinética. Dessa forma, é necessário avaliar a necessidade de modelos em animais *in vivo* em estudos pré-clínicos e considerar alternativas *in vitro* e *ex vivo* sempre que possível, a fim de reduzir o uso de animais sem deixar de garantir a eficácia e segurança dos novos candidatos a fármacos e formulações para administração nasal [4].

Ao longo deste relatório, serão revistos os modelos animais *ex vivo*, utilizados nos estudos pré-clínicos de segurança de novos candidatos a fármacos e formulações para

administração nasal, baseado em referências bibliográficas da Pubmed e Web of Science, excluindo os modelos animais *in vivo*, *in vitro* e qualquer modelo humano.

Assim sendo, a primeira secção deste capítulo será dedicada à caracterização da mucosa nasal humana, incluindo uma análise dos diferentes tipos de epitélio que a compõem. O objetivo é identificar a constituição e função de cada tipo celular, levando em conta as semelhanças e diferenças existentes entre a mucosa nasal humana e animal para determinar a eficácia desses modelos na predição de respostas de segurança e toxicidade em humanos.

Posteriormente, será apresentada uma análise da administração intranasal e seus potenciais efeitos adversos na mucosa nasal, seguido dos efeitos locais e de sua possível toxicidade.

Em decorrência disso, será abordada a condução de estudos pré-clínicos de segurança realizados em modelos *ex vivo*, bem como a utilidade dos diferentes modelos com origem em diferentes espécies animais, tais como ovelhas, sapos e porcos, na avaliação de novos fármacos e formulações. Por fim, será feito um resumo dos resultados desses estudos e das características que tornam cada modelo animal mais adequado para determinadas situações de testes toxicológicos.

1.1 Via Intranasal

A via intranasal tem sido usada há muito tempo de forma a tratar sintomas locais associados a doenças como a rinite alérgica, poliposes nasais e infecções do trato respiratório [5], [6]. No entanto, o uso moderno da via intranasal começou a surgir no início do século XX, quando os médicos observaram que a absorção através das mucosas nasais era rápida e eficaz tendo ganho maior destaque como uma rota promissora para a administração de vários tipos de medicamentos, incluindo vacinas e medicamentos de ação rápida [7], [8].

A administração intranasal traz como vantagens em relação às outras formas de administração, ser uma via de administração não invasiva, necessitar menor tempo para o início de ação devido à rica vascularização e permeabilidade da mucosa nasal passando diretamente para a corrente sanguínea juntamente com o evitar do metabolismo hepático de primeira passagem, uma maior biodisponibilidade sendo assim precisas doses menores de fármaco e conseqüentemente uma diminuição de efeitos secundários, evita o desconforto e o risco de injeções, aumenta a autonomia do utente podendo ser este a auto administrar e em situações de comprometimento da via oral como é o caso da

disfagia[8]–[10]. Além disso, a administração de fármacos pela via intranasal torna-se atrativa para tratamentos de doenças neurológicas pois tem a capacidade de evitar a barreira hematoencefálica, permitindo a entrega de fármacos diretamente ao sistema nervoso central através de neurónios olfativos e do nervo trigêmeo. Este processo, é composto por duas vias, sendo uma intracelular e outra extracelular, sendo que na via intracelular, especialmente adequada para pequenas moléculas lipofílicas ou grandes moléculas, o fármaco sofre endocitose sendo absorvido pelas células sensoriais olfativas e transportado para as fendas sinápticas no bulbo olfativo, ocorrendo exocitose sendo posteriormente distribuído para outras regiões do cérebro. Na via extracelular, especialmente adequada para moléculas hidrofílicas menores, os fármacos iniciam o seu transporte pelo espaço paracelular por difusão simples através do epitélio nasal, atravessando o espaço perineural até ao espaço subaracnoide do cérebro, tendo como destino final o líquido cefalorraquidiano [6]–[8].

Apesar das inúmeras vantagens, a administração de medicamentos por via intranasal apresenta algumas desvantagens que precisam de ser consideradas. Embora a cavidade nasal possua uma grande área de superfície e um suprimento sanguíneo extenso, a permeabilidade da mucosa nasal é normalmente baixa para moléculas polares, o que diminui a sua absorção, incluindo fármacos de baixo peso molecular e especialmente peptídeos e proteínas de grande peso molecular. Podendo esta ser aprimorada em combinação com agentes promotores de absorção como surfactantes, porém estes podem provocar irritações, lesões na membrana ou danificá-la irreversivelmente quando administrados em altas concentrações. Outro fator importante é a rápida depuração da formulação administrada da cavidade nasal devido ao mecanismo de clearance mucociliar e da possibilidade de degradação enzimática no lúmen da cavidade nasal ou durante a passagem pela barreira epitelial pelas exopeptidases e endopeptidases que podem clivar peptídeos e proteínas [6], [10], [11] Além disso, a via intranasal apresenta outras limitações, como a aplicabilidade apenas a fármacos potentes, utilização de volumes pequenos (25-100 µL), absorção de fármacos influenciada pela secreção nasal, baixo pH epitelial nasal e necessidade de serem formulações neutras sem qualquer tipo de odores ou sabores [11]. Adicionalmente, as características do doente influenciam a absorção uniforme dos medicamentos no caso de uma mucosa nasal inflamada ou inchada, o que é comum em rinites alérgicas ou congestões nasais [12].

Podemos desta forma concluir que, embora existam algumas desvantagens e obstáculos associados à administração de medicamentos e formulações por via intranasal, os potenciais benefícios e vantagens superam essas limitações, o que torna essa de administração uma escolha promissora e apelativa.

1.2 Mucosa Nasal

O sistema respiratório humano é constituído por diversas estruturas que atuam em conjunto para permitir o fluxo de ar. Uma dessas estruturas é a porção superior do trato respiratório, mais comumente referido como nariz. Este é um órgão complexo com múltiplas funções que incluem não apenas o olfato, mas também o condicionamento do ar inalado. Um ponto chave deste condicionamento deve-se à fossa nasal ser totalmente revestida por epitélio respiratório, altamente vascularizado, fundamental para o aquecimento e humidificação do ar, enquanto as secreções sero-mucosas ajudam a filtrar o ar, retendo as partículas inaladas, removendo substâncias químicas prejudiciais aos tecidos mais sensíveis nas vias aéreas traqueobrônquicas e parênquima alveolar pulmonar, como o epitélio superficial é o primeiro tecido do nariz a entrar em contacto direto com estas uma vez que reveste as passagens nasais, é frequentemente alvo destes [13], [14].

As cavidades nasais pertencentes à parte superior do trato respiratório são divididas pelo septo nasal, estendendo-se das narinas até à nasofaringe. Cada cavidade é dividida estruturalmente em quatro seções: o vestíbulo nasal, átrio nasal, região olfativa e região respiratória. Esta é também dividida em quatro composições celulares de epitélio: escamoso, respiratório, olfativo e de transição. O vestíbulo nasal, localizado na abertura das cavidades nasais é composto por células epiteliais escamosas e queratinizadas, responsável por capturar partículas e patógenos inalados através dos pêlos nasais, funcionando como mecanismo de barreira visto ser a área menos importante para administração de fármacos. O átrio nasal separa o vestíbulo nasal da região respiratória sendo constituído por células epiteliais escamosas estratificadas na região anterior e células pseudo-estratificadas colunares na região posterior. A maior seção, a região respiratória, está localizada depois e é constituída pelo epitélio respiratório, tendo como importante função a secreção de muco. Já a região olfativa, localizada na parte superior do nariz, é formada por diferentes tipos de células, incluindo células recetoras de odor [9], [11], [12], [14], [15].

1.2.1 Epitélio escamoso

O vestíbulo nasal pertencente à via aérea, é revestido completamente pelo epitélio escamoso queratinizado. Este tipo de epitélio, é composto por células basais na camada basal e por várias camadas de células escamosas, que se tornam cada vez mais planas em direção ao átrio nasal da via aérea. Além disso, o vestíbulo nasal abriga glândulas sebáceas e sudoríparas produtoras de secreções que auxiliam na manutenção da

hidratação da mucosa nasal. Já as glândulas apócrinas produzem uma secreção que se mistura com a oleosidade produzida pelas glândulas sebáceas, formando uma barreira física na superfície da pele. Por sua vez, as vibrissas, mais conhecidas por pêlos nasais, têm como função filtrar as partículas inaladas, protegendo o trato respiratório superior e inferior [14], [16].

1.2.2 Epitélio de Transição

O átrio nasal, uma região intermediária entre o vestíbulo nasal e a região respiratória, apresenta características únicas em relação ao seu epitélio de revestimento, havendo uma transição de células cubóides para células colunares [15].

Na região anterior do átrio, é possível encontrar um epitélio escamoso estratificado e de transição, que se diferencia do epitélio respiratório ciliado encontrado na região posterior. Esta transição de epitélio é importante para a proteção do sistema respiratório, já que o epitélio escamoso possui uma maior resistência a agentes irritantes, enquanto o epitélio respiratório ciliado possui uma função de limpeza e humidificação [12], [17].

Já na região posterior do átrio, encontramos células colunares pseudo-estratificadas, que apresenta microvilosidades projetadas na sua superfície. Estas microvilosidades, são importantes para aumentar a superfície de contato com o muco produzido pelas glândulas sero-mucosas e das células caliciformes, capazes de humidificar e aquecer o ar inspirado, além de capturar partículas e agentes irritantes [18].

1.2.3 Epitélio Respiratório

A região respiratória do nariz, constituída por epitélio colunar pseudo-estratificado ciliado, reveste cerca de 90% da mucosa nasal humana [17], [18]. Esta é altamente vascularizada, com uma espessura variável entre 0,3 a 5 mm, tornando-a a principal e maior área de absorção de fármacos da cavidade nasal permitindo a absorção destes através de diferentes vias, incluindo transporte transcelular, paracelular, mediado por recetores e por transportadores. É ainda constituída por vários tipos celulares em monocamada com cerca de 300 microvilosidades por célula, interconectadas por junções de aderina [19].

As células basais, caliciformes e as células colunares ciliadas e não ciliadas constituem o conjunto de tipos celulares do epitélio respiratório, possuindo diferentes funções. As células basais atuam como base dos outros tipos celulares do epitélio funcionando como células progenitoras; as células caliciformes são responsáveis pela produção de muco; as

células colunares não ciliadas auxiliam no processo metabólico; enquanto as células colunares ciliadas utilizam as suas microvilosidades móveis em fluido periciliar para impulsionar o muco em direção à nasofaringe, onde é engolido ou expelido, sendo este processo denominado de *clearance* mucociliar [18].

O muco nasal envolvido na *clearance* mucociliar, renova-se a cada 10-15 minutos e move-se a uma velocidade de cerca 5-6mm/min sendo uma limitação na permanência de substâncias administradas, pois estas são eliminadas da cavidade nasal em cerca de 21 minutos. Este tem um pH na faixa de 5-6,5 com uma pequena capacidade de tampão químico, capacidade retenção de água, transferência de calor, possui carga elétrica negativa e é constituído maioritariamente por 95% de água, glicoproteínas sais inorgânicos, lípidos, albumina, lactoferrina, lisozima, imunoglobulinas e outras proteínas. As imunoglobulinas localizadas dentro da camada de muco IgA, IgE e IgG, são essenciais para a proteção da mucosa contra agentes patogénicos estranhos [12], [17], [19].

1.2.4 Epitélio Olfativo

A região olfativa, correspondente a cerca de 10% da área de superfície do epitélio nasal humano, consiste num epitélio colunar pseudo-estratificado responsável pela captação de odores. É composto por três tipos de células epiteliais: neurónios olfativos, células de sustentação e células basais com várias funções importantes [14], [18].

Devido a este tecido ser altamente sensível a tóxicos ambientais, células como os neurónios olfativos sofrem regeneração a cada 4 semanas, podendo as proteínas características da barreira hematoencefálica não serem totalmente funcionais durante o período de maturação dos neurónios [9], [14]. As células basais, atuam como células progenitoras, sofrendo maturação de células horizontais para células globosas, que por sua vez, dão origem aos neurónios olfativos. Estas compartilham muitas das mesmas características morfológicas e histológicas das células basais presentes no epitélio respiratório [14]. No que toca às células de sustentação, estas são essenciais para a manutenção e suporte do epitélio olfatório, fornecendo suporte mecânico e nutricional às outras células, gerando a proteína de ligação olfativa e mantendo o equilíbrio hídrico e iónico do epitélio, assim como um importante desintoxicante de xenobióticos inalados por possuir enzimas metabolizadoras como é o caso do citocromo P-450, N-acetiltransferases, entre outras [14], [20].

Os neurónios olfativos são células neuronais bipolares que possuem recetores a odores na membrana plasmática dos cílios olfativos. As porções dendríticas dos neurónios, estendem-se desde a superfície epitelial até ao bulbo olfativo do qual se projetam em média 10 a 15 cílios imóveis. Esses cílios, juntamente com as microvilosidades no fluido superficial fornecem uma extensa área de superfície para a receção de odores [14].

Assim, as vias de administração intranasal mais promissoras são a via olfativa através dos neurónios olfativos altamente especializados e a via do nervo trigêmeo, predominante no epitélio respiratório. No entanto, é importante considerar que estas as vias estão presentes em ambos os epitélios, e a escolha da via mais apropriada dependerá do medicamento em questão e do seu alvo terapêutico.

1.3 Mucosa Nasal Humana e Animal

O uso de animais como modelos de anatomia e fisiologia humana é um assunto que tem vindo a ser estudado desde há muitos anos, com o intuito de compreender o corpo humano, assim como a segurança e eficácia de fármacos. Um dos exemplos práticos são os testes de segurança em fármacos administrados por via intranasal. No entanto, a transferência de experimentos e a extrapolação de resultados de animais para estudos em humanos ainda é uma tarefa difícil e dispendiosa. Portanto, para entender a segurança e eficácia de fármacos administrados por via intranasal, é necessário conhecer as características e funções do aparelho respiratório, mais concretamente da mucosa nasal de cada modelo animal utilizado [12], [21].

A anatomia nasal varia amplamente entre as espécies de mamíferos, com diferenças relevantes na arquitetura nasal e nos padrões de fluxo de ar. Os humanos, tal como os macacos, possuem narizes relativamente simples com a respiração como função primária, enquanto outros mamíferos, como roedores e cães, possuem narizes mais complexos e ramificados com o olfato como função primária relacionado diretamente com a forma dos cornetos nasais. Estes fatores influenciam o volume e a área de superfície da cavidade nasal, bem como o nível de fluxo de ar e a dose de formulação necessária para que haja lesão epitelial [9], [14], [22].

A distribuição das populações epiteliais nasais e os tipos de células nasais dentro destas, também difere entre as espécies. Existem quatro populações epiteliais nasais distintas encontradas na maioria dos animais, sendo a percentagem da via aérea nasal recoberta por epitélio olfativo. A principal diferença está diretamente relacionada com a função primária de cada uma delas, como referido anteriormente. Outras características que

distinguem todas as espécies de animais de laboratório e humanos incluem o número variável de pêlos perto das narinas e diferenças de espessura e proporção dos subtipos epiteliais. Relativamente ao epitélio de transição, existe uma diferença de localização anatômica da cavidade nasal entre o epitélio escamoso e o epitélio respiratório, escassez de células mucosas, presença de células não ciliadas cúbicas, colunares e basais assim como uma fronteira morfológica abrupta com epitélio escamoso, mas uma borda menos abrupta no epitélio respiratório [14], [22], [23].

Aquando da realização de um estudo sobre a mucosa nasal, é importante escolher um modelo adequado que represente a complexidade dessa região de forma que sejam capazes de reproduzir fielmente as condições *in vivo*. Ao mesmo tempo, é importante estar ciente das diferenças entre as espécies animais e a espécie humana, para garantir a validade dos resultados e a aplicabilidade destes nos seres humanos. Uma opção vantajosa é utilizar modelos *ex vivo* de animais, adequados a cada situação específica, com capacidade de mimetizar as condições *in vivo*. Alguns desses exemplos são os ratos e murganhos, amplamente utilizados na avaliação da absorção de fármacos, enquanto outros animais como cães e ovelhas são usados principalmente para avaliações farmacocinéticas. Além disso, os coelhos, que são comumente utilizados em estudos toxicológicos gerais, também são utilizados em estudos de administração de fármacos intranasais [17], [24].

1.4 Modelos *Ex Vivo*

Os modelos *ex vivo* são uma técnica experimental que envolve o uso de tecidos, células ou órgãos isolados de organismos de animais ou humanos previamente vivos e preservados em cultura, em condições semelhantes às do ambiente fisiológico. Estes modelos, são frequentemente usados para estudar a função fisiológica de um órgão ou tecido específico assim como interações entre células e moléculas que ocorrem nesse ambiente, sendo úteis na avaliação de formulações [8], [25]. Possuem ainda utilidade a nível farmacocinético, farmacodinâmico e desenvolvimento terapêutico, além de ajudarem a preencher a lacuna entre a *experimentação in vitro* e *in vivo*, ao mesmo tempo em que aborda considerações éticas sobre testes em animais, reduzindo e refinando os estudos aos mesmos [26].

Além das vantagens referidas anteriormente os modelos *ex vivo*, possuem a capacidade de controlar cuidadosamente as condições experimentais e isolar as variáveis relevantes para o estudo. Possibilitam ainda o estudo da fisiologia e o desenvolvimento de tecidos e órgãos num ambiente fisiológico controlado, o que pode ser difícil em modelos *in vivo*

são menos reativos em termos de resposta biológica a um tratamento de stress e mais complexos em termos de diversidade celular tornando-o mais próximo das condições *in vivo* [8], [26].

No entanto, os modelos *ex vivo*, também apresentam algumas limitações. Por exemplo, a cultura de tecidos poder alterar a fisiologia celular ou prejudicar a função de células ou tecidos em relação ao seu estado *in vivo*, a falta de interações com outras células e sistemas corporais num ambiente *in vivo* poder limitar a relevância dos resultados obtidos em modelo *ex vivo*. Além disso, estes modelos estão limitados ao tempo de vida do órgão/tecido, que diz respeito apenas a algumas horas em vez de vários dias, à variabilidade de espessura do epitélio nasal, à falta de fluxo intersticial na matriz extracelular do tecido e estarem sujeitos a questões éticas. Outro ponto importante é a interpretação de resultados, pois certos parâmetros presentes em modelos *in vivo*, estão ausentes em modelos *ex vivos*, tais como o sistema imunológico e resposta inflamatória, a carga mecânica, a captação e o transporte de fatores bioquímicos administrados que diferem devido à ausência de uma rede vascular, assim como a permeabilidade dos tecidos [8], [26], [27].

Portanto, embora os modelos *ex vivo* tenham uma variedade de aplicações, como o estudo do transporte transmembranar de fármacos para administração nasal, é necessário avaliar cuidadosamente a relevância e a precisão dos resultados obtidos e a sua correlação com os resultados *in vivo* antes de serem utilizados como modelos de teste pré-clínicos [8], [26], [28]. Alguns dos modelos de tecido animal frequentemente utilizados são obtidos de ratos, murganhos, cães, coelhos, sapos, ovelhas, macacos, mas também de forma menos frequente de humanos [29].

2. Objetivo

O principal objetivo deste trabalho de investigação foi rever modelos *ex vivo* de epitélio nasal com origem em diferentes espécies animais e analisar a sua utilidade na avaliação da toxicidade, sobre o epitélio nasal, de preparações destinadas à administração por via intranasal em estudos pré-clínicos de segurança.

O trabalho visa também determinar qual espécie animal seria a mais apropriada para cada estudo de segurança. Adicionalmente, realizou-se uma revisão da anatomia e fisiologia da mucosa nasal, as principais diferenças entre epitélio humano e animal, assim como uma análise das vantagens e desvantagens provenientes da administração de fármacos por via intranasal.

3. Materiais e Métodos

A pesquisa de literatura científica, que serviu de base para este relatório, teve início em dezembro de 2022 tendo envolvido duas bases de dados: *Web of Science*[™] e *Pubmed*[®]. A literatura sobre modelos animais em estudos pré-clínicos por via nasal, revelou-se bastante vasta, visto que com as palavras “animal models intranasal studies”, foram encontradas 1878 referências no *Web of Science*[™] e 2916 referências no *Pubmed*[®]. Relativamente aos estudos de segurança, com as palavras-chave “*toxicological studies*” foram encontradas 28222 referências no *Web of Science*[™] e 32183 referências no *Pubmed*[®]. Além das palavras supramencionadas, foram incluídas nas palavras-chave as seguintes palavras isoladas ou em diferentes combinações, recorrendo aos termos MeSH e a operadores booleanos “AND”, “OR” e “NOT”, “safety studies”, “safety tests”, “in vitro studies”, “in vitro models”, “ex vivo studies”, “toxicity studies”, “drug”, “excipient”, “intranasal”, “preclinical studies”, “non-clinical studies”, “nasal model”, “nasal epithelia”, “nasal mucosa”, “animal nasal mucosa”.

Dada a grande quantidade de referências, apenas foram considerados estudos originais, revisões sistemáticas e metanálises, estabelecendo-se um período específico de 2015-2023. Na seleção dos artigos, considerou-se se estes abordavam informações sobre o epitélio nasal humano, epitélio nasal animal, se mencionavam algum modelo de epitélio nasal para estudos pré-clínicos e se havia referência a estudos sobre toxicidade nasal. Mais alguns artigos foram consultados no âmbito de outros capítulos, como os modelos *in vitro*.

4. Resultados e Discussão: Modelos Animais *Ex Vivo* em Ensaios Toxicológicos de Segurança

A escolha de modelos animais apropriados desempenha um papel crucial nos ensaios toxicológicos de segurança, influenciando diretamente a precisão e relevância dos resultados, de forma que estes possam ser extrapolados para o ser humano.

Um dos pontos encontrados ao longo deste trabalho foi a variedade de espécies animais usadas em modelos *ex vivo* de ensaios toxicológicos de segurança, variando sobretudo consoante a sua posição geográfica no mundo (Figura 1). A escolha da espécie animal parece ser influenciada por fatores geográficos como considerações práticas e disponibilidade local, além de tradições culturais e preferências científicas. No caso da China, Índia e América do Sul, nomeadamente Brasil, a seleção de anfíbios, ovinos e suínos, respetivamente, reflete a interseção desses vários fatores.

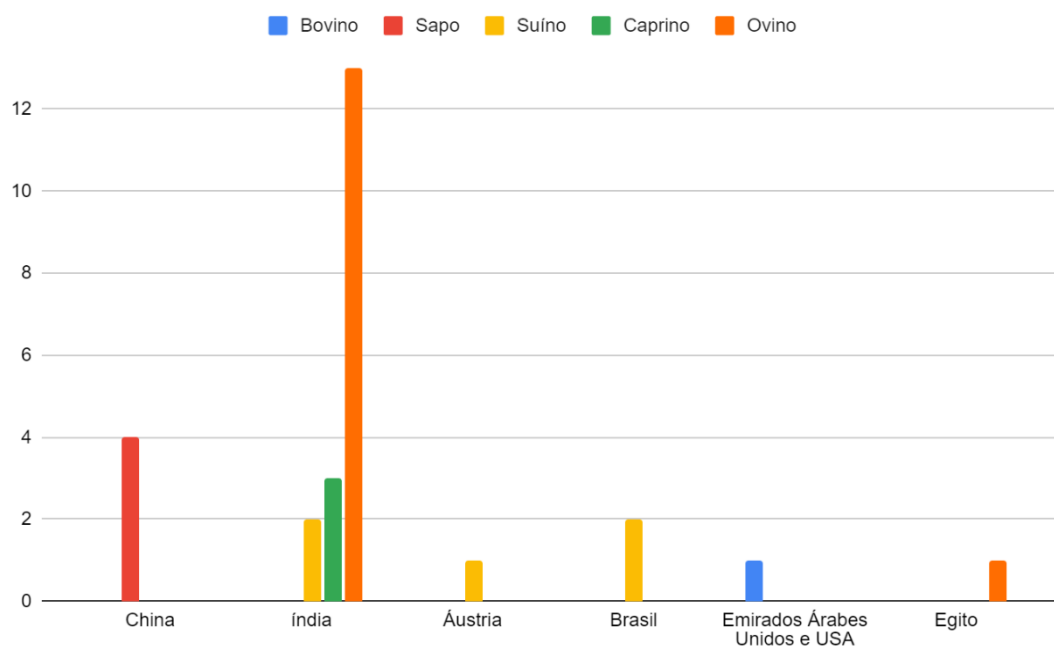


Figura 1 - Distribuição geográfica de espécies animais nos estudos pré-clínicos de segurança. Os números representam a quantidade de estudos encontrados de cada espécie animal usada nos países listados: China, Índia, Áustria, Emirados Árabes Unidos e USA, Brasil e Egito.

Na China, os anfíbios utilizados em estudos *ex vivo* foram os sapos, especificamente como modelo para avaliação da ciliotoxicidade. Tratando-se de uma espécie abundantes no seu ambiente natural, de fácil acesso, criação e manuseamento e ainda possuem características fisiológicas adequadas a certos estudos (movimento ciliar), entende-se a sua escolha. Além disso, a medicina tradicional chinesa historicamente inclui o uso de sapos para diversos fins terapêuticos, o que pode ter influência na escolha desses animais.

Na Índia, o uso de ovinos como ovelhas e caprinos como carneiros pode ser explicado por uma combinação de fatores geográficos, culturais e religiosos. Devido às vastas áreas rurais do país e da criação cultural de ovelhas, os ovinos tornam-se animais prontamente disponíveis para estudos científicos. Contudo a sua escolha pode ser influenciada, não apenas pela sua disponibilidade, mas também por fatores culturais e religiosas. A maioria da população na Índia, pratica o hinduísmo, uma religião que tradicionalmente desencoraja o consumo de carne de vaca devido à reverência ao gado, considerando-o um símbolo sagrado. Além disso, o consumo de carne suína é evitado por muitos, devido às dietas islâmicas e hindus, sendo desta forma mais fácil encontrar ovinos na região.

No Brasil, a escolha de suínos pode ser explicada pela relevância econômica e cultural da suinocultura do país, sendo um dos maiores produtores de carne suína e bovina. Portanto, a disponibilidade para pesquisa é alta, facilitando o seu acesso. A sua

semelhança fisiológica ao ser humano é também relevante em estudos de diversas áreas da medicina e biologia.

Em seguida os modelos são descritos com maior detalhe segundo a espécie de origem.

4.1 Modelo *ex vivo* com origem em Sapo Bufonidae

O uso de mucosa nasal excisada de sapos em ensaios de segurança é uma abordagem encontrada em trabalhos de investigadores asiáticos, nomeadamente da China. Segundo alguns autores o uso de sapos é o “*Gold Standart*” de modelo animal com a finalidade de avaliar formulações de irritação da mucosa, devido à sua conveniência e robustez na avaliação da ciliotoxicidade [30], [31]. O resumo dos resultados obtidos através do modelo *ex vivo* com origem em sapo Bufonidae é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 – Resumo do modelo *ex vivo* com origem em sapo Bufonidae.

Teste	Peso Animal	Tecido Animal	Controlo Positivo	Controlo Negativo	País de Afiliação	Ref.
Ciliotoxicidade	60-70 g	Mucosa do palato superior	Colato de sódio 1%	Soro fisiológico	China	[31]
	40-50 g	Mucosa do septo nasal	Desoxicolato de sódio 1%			[32]
	50-60 g	Mucosa do palato				[30]
	30-40 g	Mucosa do palato				[33]

Fonte: Elaboração própria com base nas referências bibliográficas [30]–[33].

O método consiste em recolher a mucosa do septo nasal e palato superior de sapos adultos, de ambos os sexos na mesma proporção, pesando entre 40-70 g. Após recolha da mucosa fresca, secções de mucosa com a dimensão de 3 × 3 a 3 × 5 mm são separadas e lavadas com solução salina isotónica, no caso soro fisiológico, à temperatura ambiente. Posteriormente, são adicionadas solução salina isotónica e desoxicolato de sódio 1% como controlo negativo e positivo, respetivamente, assim como a solução teste a cada seção para observação do balanço ciliar sob microscópio ótico com ampliação de 400× [30], [32]. O estado de oscilação dos cílios após aplicação da solução teste é observado até esta parar. Quando a oscilação dos cílios cessa, a mucosa é novamente lavada com solução isotónica até 5 vezes de forma a enxaguar as soluções teste aplicadas e observada novamente ao microscópio. Caso a oscilação seja recuperada, o tempo é registado como pós-recuperação. A duração total da oscilação dos cílios é definida como a soma do tempo de duração do movimento ciliar pós-recuperação e o tempo desde a aplicação da solução de teste até à cessação do movimento ciliar. A percentagem relativa do movimento ciliar é definida pela equação a seguir representada (Eq. 1), sendo que quanto menor o valor, maior a toxicidade das formulações nos cílios da mucosa [31], [32].

$$\text{Porcentagem relativa do movimento ciliar (\%)} = \frac{\text{Duração do movimento ciliar da solução teste}}{\text{Duração do movimento ciliar da solução isotônica}} \times 100 \text{ (Eq. 1)}$$

4.2 Modelo *ex vivo* com origem em gado Suíno ou Suiforme

Modelos suínos têm sido importantes em diversos estudos na área da medicina e biologia devido à semelhança fisiológica com o ser humano. No contexto do uso *ex vivo* como modelo de mucosa nasal para avaliação da segurança, dois ensaios efetuados são a avaliação da ciliotoxicidade e avaliação histopatológica, os quais fornecem informação valiosa sobre o impacto de medicamentos nas funções celulares e na integridade tecidual em mucosas nasais. A Tabela 2 mostra o resumo do modelo *ex vivo* com origem em gado suíno ou Suiforme.

Tabela 2 - Resumo do modelo *ex vivo* com origem em gado suíno ou Suiforme.

Teste	Tecido Animal	Controlo Positivo	Controlo Negativo	Marcação	País de Afiliação	Ref.
Ciliotoxicidade	Epitélio nasal do corneto médio	-----	-----	-----	Áustria	[34]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal cortada verticalmente contra a mucosa nasal	-----	-----	Hematoxilina e Eosina	Índia	[35]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	Hematoxilina e Eosina	Brasil	[36]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal	-----	-----	Hematoxilina e Eosina	Brasil	[37]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal	Ácido nítrico	Mucosa normal	Hematoxilina e Eosina	Índia	[38]

Fonte: Elaboração própria com base nas referências bibliográficas [34]–[38].

No ensaio de ciliotoxicidade *ex vivo*, o epitélio nasal suíno foi utilizado como modelo da seguinte forma: remoção das células epiteliais ciliadas após abate, por escovação do epitélio nasal da concha média, nas quais se observa o batimento ciliar inicial a uma temperatura de 23 °C utilizando um microscópio ótico. Posteriormente, este foi incubado durante 20 minutos com a formulação farmacêutica a ser avaliada, simulando assim as condições *in vivo*. Após essa fase, o epitélio foi submetido a um processo de lavagem com solução de Ringer, de forma a restabelecer o equilíbrio eletrolítico e reidratação. A frequência do batimento ciliar foi então medida a uma temperatura de 23 °C utilizando um microscópio ótico conectado a um sistema de câmara de alta velocidade, sendo um indicativo crucial da função ciliar. A faixa normal da frequência do batimento ciliar foi estabelecida a partir do controlo não tratado, permitindo a identificação de variações significativas, de inibições superiores a 25%, que poderiam indicar potenciais efeitos adversos.

O uso deste modelo tem como vantagem a sua semelhança à frequência de batimento ciliar de células ciliadas humanas cultivadas, sendo estas 7 a 12 Hz e 8-12 Hz respetivamente. Porém, como no caso de outros modelos animais *ex vivo*, estes dados não podem ser totalmente extrapolados para uma situação *in vivo*, devido a parâmetros fisiológicos que não podem ser simulados, nomeadamente a secreção contínua de muco nasal, assim como a depuração local e a regeneração celular [34].

Paralelamente, na avaliação histopatológica de amostras de mucosa nasal suína, esta não é tão linear, mostrando alguma variabilidade. Segundo um estudo, de forma a avaliar a toxicidade nasal, posteriormente à colheita da mucosa nasal suína recém-isolada, esta foi dividida em pedaços de espessura uniforme, tratados durante 1 hora com formulação teste, álcool isopropílico e tampão fosfato pH 6,4, sendo estas últimas usadas como controlo positivo e negativo respetivamente. Após tratamento, as mucosas foram lavadas com tampão fosfato e fixadas em solução de formaldeído 10% durante a noite, sendo posteriormente cobertos em parafina para solidificação. Foram então cortados em micrótomo para uma espessura uniforme de 5 µm, corados com hematoxilina eosina e levados ao microscópio ótico com a finalidade de avaliar qualquer dano à integridade da mucosa nasal [36].

Num outro estudo, a avaliação histopatológica foi realizada de forma semelhante à referida anteriormente com a diferença em que se utilizou o ácido nítrico como controlo positivo e uma mucosa excisada não tratada como controlo negativo. Houve também uma diferença adicional em que o autor referiu uma desparafinação com xileno e etanol previamente à marcação com hematoxilina e eosina [38].

Existem ainda outros métodos, sendo possível a avaliação histopatológica após a realização de outros estudos na mucosa, nomeadamente os estudos de permeação. Neste caso, as formulações são colocadas em células de difusão Franz estando durante um período de 8 horas em contacto com a mucosa nasal. Após a aplicação das formulações, estas são fixadas em formaldeído 10% durante 1 dia e cortadas verticalmente contra a mucosa nasal. As secções resultantes foram submetidas à desidratação progressiva numa sequência de soluções crescentes de etanol e mergulhados em parafina para preservação e solidificação. De forma semelhante, foram coradas com hematoxilina e eosina, corantes comuns em histologia, que permitem distinguir diferentes tipos celulares e as suas estruturas, e levadas ao microscópio para análise microscópica detalhada [35], [37], [39].

4.3 Modelo *ex vivo* com origem em Bovino ou Bovinae

A utilização de tecidos de bovinos (família Bovidae, subfamília Bovinae) são outro tipo de modelo *ex vivo* utilizados com a finalidade de avaliar a segurança de medicamentos devido à sua acessibilidade e qualidade, reproduzível em diversos países, e da sua viabilidade em termos temporais. Este, depois de excisado, possui uma exequibilidade de aproximadamente de 3-4 horas referente à mucosa nasal, havendo literatura que refere a sua viabilidade até 8 horas após abate [34], [40].

De forma a avaliar a mucosa nasal bovina em ensaios de segurança após o abate, caso seja necessário transporte, este deve ser feito em condições que preservem a sua integridade estrutural e viabilidade celular. No estudo encontrado, este modelo animal foi usado para avaliar em particular o epitélio olfativo (Tabela 3) e a opção foi por tampão fosfato pH 6,4. Posteriormente, o processo de preparação dos tecidos efetuou-se com a sua lavagem com solução tampão fosfato, corte em pedaços circulares simétricos, garantindo uma espessura uniforme com epitélio olfativo. Essas frações foram montadas em células de Franz, a um ambiente controlado de 34 °C em tampão fosfato durante 30 minutos. De forma a avaliar a resposta dos tecidos foram instilados dimetilsulfóxido, tampão fosfato pH 6,4 como controlo positivo e negativo, respetivamente, bem como formulação teste num dos testes durante um período de 2,5 horas, período representativo de simulação da exposição intranasal, considerado como tempo de meia-vida de depuração da preparação nasal, aproximadamente 21 minutos. De seguida, todas as amostras foram lavadas minuciosamente com solução tampão fosfato e armazenadas em solução de formaldeído 10% durante 24 horas. No dia seguinte, a solução de formaldeído 10% foi substituída por etanol 70% a 4 °C com o objetivo de desidratar os tecidos.

Tabela 3- Resumo do modelo *ex vivo* com origem em gado bovino ou Bovinae.

Teste	Tecido Animal	Controlo Positivo	Controlo Negativo	País de Afiliação	Ref.
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal olfativa cortada em pedaços circulares simétricos e espessura uniforme	Dimetilsulfóxido	Tampão fosfato pH 6,4	Emirados Árabes Unidos e USA	[40]

Fonte: Elaboração própria com base da referência bibliográfica [40].

As secções desidratadas foram incorporadas em ágar e blocos de parafina e, em seguida, cortadas por um micrótomo em espessuras de 5 µm. Por fim, as amostras foram coradas com hematoxilina e eosina e examinadas em microscópio com especial atenção às estruturas ciliares e epitélio olfativo [40].

4.4 Modelo *ex vivo* com origem em gado Caprinae

Os animais da subfamília Caprinae (também pertencente à família Bovidae) são compostas por diversas espécies, algumas das quais são frequentemente utilizadas em pesquisas científicas e em modelos de segurança *ex vivo*, pertencentes aos géneros: Ovino ou Ovis Arie e em Caprino ou Capra Hircus. As razões por que são largamente utilizados em ensaios de segurança são a sua disponibilidade, tamanho, fisiologia e a semelhança da histologia da mucosa nasal relativamente à do epitélio da mucosa nasal humana [41], [42].

4.4.1 Género Caprino ou Capra Hircus

Os caprinos, nomeadamente cabras e bodes são espécies pertencentes à subfamília Caprinae, utilizados em ensaios de segurança *ex vivo*. Estes modelos são utilizados tanto para medir a ciliotoxicidade como para uma avaliação histopatológica mais global. O resumo deste género caprino em modelo *ex vivo* encontra-se na Tabela 4.

Tabela 4-Resumo do modelo *ex vivo* com origem em gado caprino.

Teste	Controlo Positivo	Controlo Negativo	País de Afiliação	Ref.
Ciliotoxicidade*	Álcool Isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	Índia	[43]
Ciliotoxicidade*				[44]
Avaliação Histopatológica*				[45]

Fonte: Elaboração própria com base nas referências bibliográficas [43]–[45].

*Após fixação com Formaldeído a 10% e marcação com hematoxilina e eosina

Nos estudos encontrados alusivos à ciliotoxicidade, o método consistiu na recolha e divisão da mucosa nasal recém excisada do caprino, após transporte em tampão fosfato diretamente do matadouro. Posteriormente estes foram submetidos durante 1 a 2 horas com controlo positivo e negativo, álcool isopropílico e tampão fosfato pH 6,4 respetivamente, assim como a(s) formulação(ões) teste. Após exposição, estas foram lavadas com tampão fosfato ou água destilada e preservadas em formaldeído a 10%. Depois foram coradas com hematoxilina e eosina e analisadas pelo patologista em microscópio ótico. O álcool isopropílico como controlo positivo resulta numa grande perda em algumas linhas ciliares, evidenciando-se inflamação celular. Em contraste, o controlo negativo deverá mostrar uma morfologia celular intacta. Na formulação teste, tem de se estar atento a danos ciliares e à presença de inflamação nas células de forma a se poder considerar segura ou não, para administração intranasal [43], [44].

Quando comparados, os ensaios de ciliotoxicidade, em que se analisam particularmente a integridade dos cílios, com os ensaios de avaliação histopatológica nasal, podemos

concluir que estes possuem algumas semelhanças contudo a forma de avaliação dos tecidos nasais só é efetuada após fixação e preservação em formaldeído a 10% e após fixação dos tecidos em blocos de parafina e cera de abelha de forma a facilitar o corte em micrótomo, mantendo a sua estrutura tridimensional durante todo o processo, sendo estas as variações significativas que estes métodos possuem. Relativamente à avaliação dos tecidos nasais, estes avaliam a camada epitelial e tecido conjuntivo, os vasos sanguíneos e estrutura glandular procurando por descamação focal de células epiteliais [45].

4.4.1 Género Ovino ou *Ovis Aries*

As ovelhas, espécies pertencentes à subfamília Caprinae foram sem dúvida, o modelo animal mais abundantemente encontrado na literatura em ensaios de segurança de avaliação histopatológica e ciliotoxicidade sendo maioritariamente por investigadores de instituições localizadas na Índia.

Foram observadas algumas variações nos métodos de utilização deste modelo animal, dependendo do autor em causa, porém com as mesmas finalidades de avaliação histopatológica ou avaliação da ciliotoxicidade, não conseguindo encontrar uma correlação entre eles. O resumo deste género ovino em modelo *ex vivo* encontra-se na Tabela 5.

Tabela 5-Resumo do modelo *ex vivo* com origem em gado ovino.

Teste	Tecido Animal	Controlo Positivo	Controlo Negativo	Tempo de Tratamento	País de Afiliação	Ref.
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal	----	Mucosa nasal não tratada	8h	Índia	[41]
Ciliotoxicidade	Mucosa nasal	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	2h	Índia e Malásia	[46]
Ciliotoxicidade	Mucosa nasal	----	Mucosa nasal não tratada	8h	Índia	[42]
Ciliotoxicidade	Mucosa nasal	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	2h	Índia	[47]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal	Álcool isopropílico	Mucosa nasal não tratada	12h	Índia	[48]
Ciliotoxicidade	Mucosa nasal	Álcool isopropílico	Solução eletrolítica nasal simulada pH 6,4	2h	Índia	[49]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal, exposta longitudinalmente sem causar danos à mucosa do septo e dos cornetos	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	4h	Índia	[50]
Ciliotoxicidade	Mucosa nasal	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	----	Índia	[51]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal	----	Tampão fosfato pH 6,4	----	Índia	[52]

Teste	Tecido Animal	Controlo Positivo	Controlo Negativo	Tempo de Tratamento	País de Afiliação	Ref.
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal com excisão longitudinal	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	----	Egito	[53]
Avaliação Histopatológica	Seção transversal da mucosa nasal respiratória	Seção usada depois de testes de permeação não tratada e outra seção após 8 horas de estudos de permeação, mas tratada.	----	----	Índia	[54]
Avaliação Histopatológica	Região anterior e posterior da mucosa da cavidade nasal	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	----	Índia	[55]
Avaliação Histopatológica	Mucosa nasal	----	Tampão fosfato pH 6,2	----	Índia	[56]
Ciliotoxicidade	Mucosa nasal	Álcool isopropílico	Tampão fosfato pH 6,4	----	Índia	[57]

Fonte: Elaboração própria com base nas referências bibliográficas [41], [42], [46]–[57].

A maioria dos autores utilizam apenas uma secção da mucosa nasal respiratória, enquanto outros usam tanto a região anterior como posterior da mucosa nasal, assim como há autores que são mais específicos no modo de corte, referindo uma excisão longitudinal, sem danificação do septo ou dos cornetos, e uma excisão transversal [50], [53]–[55]. Quanto ao processo de transporte pós abate da mucosa, este é normalmente feito em solução tampão fosfato pH 6,4, porém, há relatos de transporte em caixa térmica sem tratamento prévio [50]. No processo de lavagem, foi unanime o uso de tampão fosfato pH 6,4, contudo um autor egípcio realizou a imersão da mucosa em solução de Ringer gelada após lavagem, de forma a manter as condições fisiológicas e retardar os processos metabólicos durante o período experimental [53].

Quanto aos controlos positivos e negativos utilizados, também se verificaram diferenças. A maioria dos autores optou por utilizar o tampão fosfato ou solução eletrolítica nasal simulada como controlo negativo, porém houve quem usasse apenas uma mucosa nasal fresca, assim como houve autores que não utilizaram controlo positivo e outros usaram, o mais comum, álcool isopropílico. Em relação às formulações teste, estas foram tratadas de 2 a 12 horas, ou após tratamento em ensaios de permeação. Depois de empregues os controlos e a formulação teste as amostras eram novamente lavadas com solução tampão fosfato ou água destilada e armazenadas em formaldeído 10% por um tempo variável de apenas umas horas, 24 horas, até mesmo 48 horas [50], [55]. No caso particular do autor que optou por um armazenamento de 48 horas em formaldeído 10%, este realizou diluições consecutivas de álcool metílico, etílico e álcool etílico absoluto respetivamente de forma a desidratar as amostras. Na avaliação histopatológica eram ainda imersas em parafina para posterior corte por micrótopo. Posteriormente, são coradas com

hematoxilina e eosina e levadas a observação por microscópio ótico. Finalmente, na observação microscópica era avaliada o nível de necrose tecidual, erosão na membrana basal e na parte superficial da submucosa assim como o dano ciliar.

4.5 Análise dos Resultados Obtidos

Esta revisão bibliográfica permitiu mostrar que modelos *ex vivo* são usados em ensaios de segurança para formulações intranasais. Com base nos resultados encontrados, todos os modelos supracitados foram utilizados para avaliar a ciliotoxicidade, porém apenas os modelos suínos, caprinos e ovinos são usados para uma avaliação histopatológica, tornando os modelos de sapos de uso exclusivo em ensaios de ciliotoxicidade.

Apesar de todos os modelos serem usados em ensaios de ciliotoxicidade gostaria de destacar o modelo de sapo devido à sua simplicidade e praticabilidade, sendo referida como o modelo “gold standart” pelos autores. Este, mesmo que simples permite-nos definir se uma formulação é tóxica ou não através da observação dos tecidos, do movimento ciliar e da equação estabelecida. As únicas desvantagens encontradas seriam o acesso a estes animais fora da zona asiática e de nenhum autor ter estabelecido uma percentagem do que seria considerado tóxico para a mucosa, ao contrário do que acontece com o modelo bovino com um intervalo estabelecido.

Os modelos suínos e ovinos, são os modelos com maior aplicabilidade em avaliação histopatológica, destacando estes como uma boa alternativa aos restantes. Ambos os animais são de fácil acesso à maioria do mundo, contêm um historial bibliográfico de muito fácil acesso sobre o método e tendo como principal razão possuem mucosas nasais relativamente semelhantes à do epitélio humano e aos resultados eletrofisiológicos.

Um aspeto relevante destes estudos supracitados que gostaria de evidenciar é a forma como as mucosas são avaliadas de forma às formulações serem consideradas tóxicas ou não. Uma série de características são meticolosamente avaliadas, entre essas, destacam-se o movimento ciliar, a frequência do batimento ciliar, além de fenómenos de necrose tecidual, alterações na membrana basal e na submucosa, integridade dos vasos sanguíneos, entre outros.

A análise dos diferentes controlos positivos utilizados para avaliar os efeitos sobre a mucosa nasal revela uma gama variada de danos e alterações nos tecidos. Cada um deles provoca danos específicos. O colato e desoxicolato de sódio 1% causa a destruição dos cílios e a descamação de células do epitélio. Da mesma forma, o dimetilsulfóxido também

induz a destruição dos cílios e do epitélio da mucosa nasal. Já o ácido nítrico provoca danos específicos no epitélio, resultando em desprendimento do revestimento epitelial, acompanhado de formação de vacúolos e fissuras. Por fim, o álcool isopropílico gera perda de células epiteliais, encolhimento do epitélio e destruição dos cílios, além de desencadear uma resposta inflamatória.

Durante a pesquisa dos artigos, foram ainda analisadas diversas formulações testadas, incluindo hidrogéis *in situ*, nanoformulações e nanoemulsões em uma variedade de substâncias ativas, em conjunto com diferentes períodos de incubação nos vários modelos estudados. A intenção era descobrir se haveria uma correlação entre o tempo de incubação e a segurança das formulações, assim como se a escolha do modelo animal era influenciada pela formulação, não se tendo encontrado surpreendentemente qualquer correlação significativa entre esses parâmetros. Após reflexão e análise, optou-se por omitir essa parte dos resultados.

Em Portugal, local onde esta revisão bibliográfica foi conduzida, os modelos animais mais pertinentes para pesquisa seriam os suínos, bovinos e modelos da subfamília caprinae, devido à sua fácil obtenção em um país com uma sólida tradição agrícola. No entanto, considerando a atual facilidade de acesso a animais e matérias-primas em comparação com o passado, também seria viável considerar outros modelos para estudos, refletindo os avanços na disponibilidade de recursos para pesquisa científica.

Estes resultados destacam a complexidade envolvida na seleção e avaliação de formulações farmacêuticas e ressaltam a importância contínua da pesquisa para melhorar a compreensão e o desenvolvimento de novos medicamentos e terapias.

4.6 Limitações do Estudo

Neste estudo não foram utilizados todos os artigos existentes desde 2015 sobre o tema, pois este apresentava algumas limitações. Do número total de artigos, apenas alguns puderam ser utilizados, uma vez que os restantes não se tinha acesso na sua totalidade ou haveria barreiras linguísticas, como o chinês ou russo. Estes fatores influenciaram a quantidade de modelos utilizados, tendo encontrado artigos sobre outros modelos como os caninos.

Uma outra limitação que encontrei foi a omissão da região da mucosa nasal utilizada nos estudos por parte de alguns autores, sendo que estava à espera de ter maior variabilidade nas secções do tecido da mucosa nasal dos animais, sendo que a maioria utilizou a região respiratória.

5. Conclusão

A avaliação da segurança de formulações farmacêuticas destinadas à administração intranasal é fundamental para garantir a eficácia e segurança dos medicamentos antes destes serem aplicados aos humanos. Ao longo deste trabalho, exploramos o uso de modelos animais *ex vivo* em ensaios toxicológicos de segurança, destacando a sua importância, variedade e aplicabilidade em diferentes regiões do mundo.

Ficou claro que a escolha dos modelos animais é influenciada por uma série de fatores, incluindo disponibilidade local, considerações práticas, tradições culturais e preferências científicas. Na China, por exemplo, os sapos são amplamente utilizados devido à sua praticidade e à tradição na medicina chinesa, enquanto na Índia, os ovinos e caprinos são preferidos devido à sua relevância cultural e religiosa.

Os métodos de avaliação também variam de acordo com o modelo animal e os objetivos de estudo, desde testes de citotoxicidade até avaliações histopatológicas. Cada método possui as suas próprias técnicas específicas com alguns elementos comuns, enfatizando a necessidade de abordagens diversificadas para compreender completamente os efeitos das formulações na mucosa nasal.

Destaco os modelos de sapos assim como os modelos suínos e ovinos para avaliação de citotoxicidade e avaliação histopatológica respectivamente, devido à sua praticabilidade, manuseamento, facilidade de avaliação de resultados para os investigadores, semelhanças com a mucosa nasal do ser humano e em termos monetários.

Destaco ainda a importância contínua da pesquisa nesta área de forma a melhorar a compreensão dos efeitos das formulações farmacêuticas no desenvolvimento de novos medicamentos mais seguros e eficazes intranasais, sendo os modelos animais *ex vivo* um elemento crucial na avaliação destes.

6. Referências Bibliográficas

- [1] Y. K. Katare *et al.*, “Intranasal delivery of antipsychotic drugs,” *Schizophrenia Research*, vol. 184. Elsevier, pp. 2–13, Jun. 01, 2017, doi: 10.1016/j.schres.2016.11.027.
- [2] B. A. Aderibigbe, “In situ-based gels for nose to brain delivery for the treatment of neurological diseases,” *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 2. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), Jun. 01, 2018, doi: 10.3390/pharmaceutics10020040.
- [3] A. Facciola *et al.*, “Carbon nanotubes and central nervous system: Environmental risks, toxicological aspects and future perspectives,” *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 65. Elsevier, pp. 23–30, Jan. 01, 2019, doi: 10.1016/j.etap.2018.11.006.
- [4] S. K. Doke and S. C. Dhawale, “Alternatives to animal testing: A review,” *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 23, no. 3. Elsevier, pp. 223–229, Jul. 01, 2015, doi: 10.1016/j.jsps.2013.11.002.
- [5] S. Grassin-Delyle *et al.*, “Intranasal drug delivery: An efficient and non-invasive route for systemic administration: Focus on opioids,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 134, no. 3, pp. 366–379, Jun. 2012, doi: 10.1016/J.PHARMTHERA.2012.03.003.
- [6] L. Illum, “Nasal drug delivery—possibilities, problems and solutions,” *J. Control. Release*, vol. 87, no. 1–3, pp. 187–198, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0168-3659(02)00363-2.
- [7] T. P. Crowe, M. H. W. Greenlee, A. G. Kanthasamy, and W. H. Hsu, “Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain,” *Life Sci.*, vol. 195, pp. 44–52, Feb. 2018, doi: 10.1016/J.LFS.2017.12.025.
- [8] F. Erdő, L. A. Bors, D. Farkas, Á. Bajza, and S. Gizurarson, “Evaluation of intranasal delivery route of drug administration for brain targeting,” *Brain Res. Bull.*, vol. 143, pp. 155–170, Oct. 2018, doi: 10.1016/J.BRAINRESBULL.2018.10.009.
- [9] L. Battaglia *et al.*, “Lipid nanoparticles for intranasal administration: application to nose-to-brain delivery,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 15, no. 4, pp. 369–378, Apr. 2018, doi: 10.1080/17425247.2018.1429401.
- [10] J. Mundlia and M. Kumar, “NASAL DRUG DELIVERY-AN OVERVIEW,” *Int. J. Pharm. Sci. Res.*, vol. 6, no. 3, p. 951, 2015, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(3).951-60.

- [11] L. C. Fonseca *et al.*, “Intranasal drug delivery for treatment of Alzheimer’s disease,” *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 11, no. 2, pp. 411–425, Apr. 2021, doi: 10.1007/S13346-021-00940-7/FIGURES/3.
- [12] F. Laffleur and B. Bauer, “Progress in nasal drug delivery systems,” *Int. J. Pharm.*, vol. 607, p. 120994, Sep. 2021, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2021.120994.
- [13] F. A. Salzano *et al.*, “Microbiota Composition and the Integration of Exogenous and Endogenous Signals in Reactive Nasal Inflammation,” *J. Immunol. Res.*, vol. 2018, Jun. 2018, doi: 10.1155/2018/2724951.
- [14] J. R. Harkema, S. A. Carey, and J. G. Wagner, “The Nose Revisited: A Brief Review of the Comparative Structure, Function, and Toxicologic Pathology of the Nasal Epithelium,” <http://dx.doi.org/10.1080/01926230600713475>, vol. 34, no. 3, pp. 252–269, Apr. 2006, doi: 10.1080/01926230600713475.
- [15] A. Firat, O. Onerci-Celebi, A. Tuncel, M. Ergun, and M. Hayran, “Microscopic study of human nasal cavity microanatomy using semi-thin resin embedding and methylene blue staining,” <https://doi.org/10.1080/01478885.2018.1550848>, vol. 42, no. 1, pp. 13–18, Jan. 2018, doi: 10.1080/01478885.2018.1550848.
- [16] A. Scherzad, R. Hagen, S. Hackenberg, R. Head, N. Surgery, and J. Maximilian, “<p>Current Understanding of Nasal Epithelial Cell Mis-Differentiation</p>,” *J. Inflamm. Res.*, vol. 12, pp. 309–317, Dec. 2019, doi: 10.2147/JIR.S180853.
- [17] S. Ladel, P. Schlossbauer, J. Flamm, H. Luksch, B. Mizaikoff, and K. Schindowski, “Improved In Vitro Model for Intranasal Mucosal Drug Delivery: Primary Olfactory and Respiratory Epithelial Cells Compared with the Permanent Nasal Cell Line RPMI 2650,” *Pharm. 2019, Vol. 11, Page 367*, vol. 11, no. 8, p. 367, Aug. 2019, doi: 10.3390/PHARMACEUTICS11080367.
- [18] S. V Shekade, S. V Shirolkar, and Y. Chaudhari, “A Review on Microemulsion Drug Delivery System for Nasal Application,” *Artic. JPSCR J. Pharm. Sci. Clin. Res.*, 2021, Accessed: Mar. 20, 2023. [Online]. Available: <https://www.researchgate.net/publication/353703436>.
- [19] Y. Lobaina Mato, “Nasal route for vaccine and drug delivery: Features and current opportunities,” *Int. J. Pharm.*, vol. 572, p. 118813, Dec. 2019, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2019.118813.
- [20] R. J. Delay and V. E. Dionne, “Coupling between Sensory Neurons in the Olfactory Epithelium,” *Chem. Senses*, vol. 28, no. 9, pp. 807–815, Nov. 2003, doi: 10.1093/CHEMSE/BJG074.
- [21] L. Tian, J. Dong, Y. Shang, and J. Tu, “Detailed comparison of anatomy and

- airflow dynamics in human and cynomolgus monkey nasal cavity,” *Comput. Biol. Med.*, vol. 141, p. 105150, Feb. 2022, doi: 10.1016/J.COMPBIOMED.2021.105150.
- [22] R. Chamanza and J. A. Wright, “A Review of the Comparative Anatomy, Histology, Physiology and Pathology of the Nasal Cavity of Rats, Mice, Dogs and Non-human Primates. Relevance to Inhalation Toxicology and Human Health Risk Assessment,” *J. Comp. Pathol.*, vol. 153, no. 4, pp. 287–314, Nov. 2015, doi: 10.1016/J.JCPA.2015.08.009.
- [23] M. E. Pereira, N. P. MacRi, and D. M. Creasy, “Evaluation of the rabbit nasal cavity in inhalation studies and a comparison with other common laboratory species and man,” *Toxicol. Pathol.*, vol. 39, no. 5, pp. 893–900, Aug. 2011, doi: 10.1177/0192623311409594/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0192623311409594-FIG5.JPEG.
- [24] Y. Ramot, D. S. Stone, R. Goldschmidt, and A. Nyska, “Nasal Inflammation and Ulceration Secondary to Repeated Use of an Intranasal Delivery Device in Rabbits,” *Toxicol. Pathol.*, vol. 48, no. 7, pp. 909–912, Oct. 2020, doi: 10.1177/0192623320958684/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_0192623320958684-FIG5.JPEG.
- [25] C. Wadell, E. Björk, and O. Camber, “Nasal drug delivery – evaluation of an in vitro model using porcine nasal mucosa,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 7, no. 3, pp. 197–206, Feb. 1999, doi: 10.1016/S0928-0987(98)00023-2.
- [26] C. Herrera, “The Pre-clinical Toolbox of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: in vitro and ex vivo Models,” *Front. Pharmacol.*, vol. 10, no. MAY, p. 578, 2019, doi: 10.3389/FPHAR.2019.00578.
- [27] W. Yao, Y. Li, and G. Ding, “Interstitial Fluid Flow: The Mechanical Environment of Cells and Foundation of Meridians,” *Evid. Based. Complement. Alternat. Med.*, vol. 2012, 2012, doi: 10.1155/2012/853516.
- [28] A. Ali *et al.*, “Dehydration affects drug transport over nasal mucosa,” *Drug Deliv.*, vol. 26, no. 1, p. 831, 2019, doi: 10.1080/10717544.2019.1650848.
- [29] D. J. Fagundes and M. O. Taha, “Modelo animal de doença: critérios de escolha e espécies de animais de uso corrente,” *Acta Cirúrgica Bras.*, vol. 19, no. 1, pp. 59–65, Jan. 2004, doi: 10.1590/S0102-86502004000100010.
- [30] S. Zhu *et al.*, “Effects of armodafinil nanocrystal nasal hydrogel on recovery of cognitive function in sleep-deprived rats,” *Int. J. Pharm.*, vol. 597, p. 120343, Mar. 2021, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2021.120343.
- [31] L. Zhang *et al.*, “Intranasal tetrandrine temperature-sensitive in situ hydrogels for

- the treatment of microwave-induced brain injury,” *Int. J. Pharm.*, vol. 583, p. 119384, Jun. 2020, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119384.
- [32] Y. Xia *et al.*, “Performance and toxicity of different absorption enhancers used in the preparation of Poloxamer thermosensitive in situ gels for ketamine nasal administration,” *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 46, no. 5, pp. 697–705, May 2020, doi: 10.1080/03639045.2020.1750625.
- [33] D. Wang *et al.*, “Development and in vivo evaluation of intranasal formulations of parathyroid hormone (1-34),” *Drug Deliv.*, vol. 28, no. 1, p. 487, 2021, doi: 10.1080/10717544.2021.1889718.
- [34] C. Leichner *et al.*, “In vitro evaluation of a self-emulsifying drug delivery system (SEDDS) for nasal administration of dimenhydrinate,” *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 9, no. 5, p. 945, Oct. 2019, doi: 10.1007/S13346-019-00634-1.
- [35] A. V. Belgamwar, S. A. Khan, and P. G. Yeole, “Intranasal dolutegravir sodium loaded nanoparticles of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin for brain delivery in Neuro-AIDS,” *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 52, pp. 1008–1020, Aug. 2019, doi: 10.1016/J.JDDST.2019.06.014.
- [36] M. Colombo, F. Figueiró, A. de Fraga Dias, H. F. Teixeira, A. M. O. Battastini, and L. S. Koester, “Kaempferol-loaded mucoadhesive nanoemulsion for intranasal administration reduces glioma growth in vitro,” *Int. J. Pharm.*, vol. 543, no. 1–2, pp. 214–223, May 2018, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2018.03.055.
- [37] F. N. S. Fachel *et al.*, “Box-Behnken design optimization of mucoadhesive chitosan-coated nanoemulsions for rosmarinic acid nasal delivery—In vitro studies,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 199, pp. 572–582, Nov. 2018, doi: 10.1016/J.CARBPOL.2018.07.054.
- [38] A. Khan *et al.*, “Temozolomide loaded nano lipid based chitosan hydrogel for nose to brain delivery: Characterization, nasal absorption, histopathology and cell line study,” *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 116, pp. 1260–1267, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2018.05.079.
- [39] S. Khan, C. Gajbhiye, D. J. Singhavi, and P. Yeole, “In situ Gel of Metoprolol Tartrate: Physicochemical Characterization, In vitro Diffusion and Histological Studies,” *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 74, no. 6, p. 564, Nov. 2012, doi: 10.4103/0250-474X.110608.
- [40] S. H. Boddu and S. Kumari, “Design and In Vitro Evaluation of Intranasal Diazepam for Treating Acute Repetitive Seizures: a Technical Note,” *J. Pharm. Innov.*, vol. 17, no. 3, pp. 612–621, Sep. 2022, doi: 10.1007/S12247-020-09519-

o/FIGURES/6.

- [41] D. G. Gadhawe, A. A. Tagalpallewar, and C. R. Kokare, "Agranulocytosis-Protective Olanzapine-Loaded Nanostructured Lipid Carriers Engineered for CNS Delivery: Optimization and Hematological Toxicity Studies," *AAPS PharmSciTech*, vol. 20, no. 1, pp. 1–15, Jan. 2019, doi: 10.1208/S12249-018-1213-Y/FIGURES/8.
- [42] D. G. Gadhawe and C. R. Kokare, "Nanostructured lipid carriers engineered for intranasal delivery of teriflunomide in multiple sclerosis: optimization and in vivo studies," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 45, no. 5, pp. 839–851, May 2019, doi: 10.1080/03639045.2019.1576724.
- [43] A. Jaiswal, S. Venkatachalam, A. De, B. Namdev, R. Ramaswamy, and J. Natarajan, "Preparation, Characterization and Optimization of Repurposed Valproic Acid Loaded Carboxymethyl Chitosan Nanoparticles by Box–Behnken Design for Alzheimer Management," *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 55, no. 1s, pp. S75–S86, Jan. 2021, doi: 10.5530/ijper.55.1s.39.
- [44] A. Mallick *et al.*, "Intranasal delivery of gabapentin loaded optimized nanoemulsion for augmented permeation," *J. Drug Deliv. Sci. Technol.*, vol. 56, p. 101606, Apr. 2020, doi: 10.1016/J.JDDST.2020.101606.
- [45] A. Praveen, M. Aqil, S. S. Imam, A. Ahad, T. Moolakkadath, and F. J. Ahmad, "Lamotrigine encapsulated intra-nasal nanoliposome formulation for epilepsy treatment: Formulation design, characterization and nasal toxicity study," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 174, pp. 553–562, Feb. 2019, doi: 10.1016/J.COLSURFB.2018.11.025.
- [46] S. A. Kumbhar, C. R. Kokare, B. Shrivastava, B. Gorain, and H. Choudhury, "Preparation, characterization, and optimization of asenapine maleate mucoadhesive nanoemulsion using Box-Behnken design: In vitro and in vivo studies for brain targeting," *Int. J. Pharm.*, vol. 586, p. 119499, Aug. 2020, doi: 10.1016/J.IJPHARM.2020.119499.
- [47] G. M. Jojo, G. Kuppusamy, A. De, and V. V. S. N. R. Karri, "Formulation and optimization of intranasal nanolipid carriers of pioglitazone for the repurposing in Alzheimer's disease using Box-Behnken design," *Drug Dev. Ind. Pharm.*, vol. 45, no. 7, pp. 1061–1072, Jul. 2019, doi: 10.1080/03639045.2019.1593439.
- [48] S. S. Patil, D. D. Kumbhar, J. V. Manwar, R. G. Jadhao, R. L. Bakal, and S. Wakode, "Ultrasound-Assisted Facile Synthesis of Nanostructured Hybrid Vesicle for the Nasal Delivery of Indomethacin: Response Surface Optimization, Microstructure, and Stability," *AAPS PharmSciTech*, vol. 20, no. 3, pp. 1–16, Apr. 2019, doi:

10.1208/S12249-018-1247-1/TABLES/7.

- [49] S. A. Kumbhar, C. R. Kokare, B. Shrivastava, B. Gorain, and H. Choudhury, "Antipsychotic Potential and Safety Profile of TPGS-Based Mucoadhesive Aripiprazole Nanoemulsion: Development and Optimization for Nose-To-Brain Delivery," *J. Pharm. Sci.*, vol. 110, no. 4, pp. 1761–1778, Apr. 2021, doi: 10.1016/J.XPHS.2021.01.021.
- [50] C. T. Uppuluri, P. R. Ravi, A. V. Dalvi, S. S. Shaikh, and S. R. Kale, "Piribedil loaded thermo-responsive nasal in situ gelling system for enhanced delivery to the brain: formulation optimization, physical characterization, and in vitro and in vivo evaluation," *Drug Deliv. Transl. Res.*, vol. 11, no. 3, pp. 909–926, Jun. 2021, doi: 10.1007/S13346-020-00800-W/FIGURES/11.
- [51] P. Sivadasu, D. V. Gowda, N. K. Subramani, B. M. Vishweshwaraiah, S. Shivanna, and S. Hatna, "Direct Brain Targeted Nanostructured Lipid Carriers for Sustained Release of Schizophrenic Drug: Formulation, Characterization and Pharmacokinetic Studies," *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, vol. 54, no. 1, pp. 73–84, Jan. 2020, doi: 10.5530/ijper.54.1.9.
- [52] A. P. Sherje and V. Londhe, "Development and Evaluation of pH-Responsive Cyclodextrin-Based in situ Gel of Paliperidone for Intranasal Delivery," *AAPS PharmSciTech*, vol. 19, no. 1, pp. 384–394, Jan. 2018, doi: 10.1208/S12249-017-0844-8/FIGURES/7.
- [53] S. A. Nour, N. S. Abdelmalak, M. J. Naguib, H. M. Rashed, and A. B. Ibrahim, "Intranasal brain-targeted clonazepam polymeric micelles for immediate control of status epilepticus: in vitro optimization, ex vivo determination of cytotoxicity, in vivo biodistribution and pharmacodynamics studies," *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 9, pp. 3681–3695, Nov. 2016, doi: 10.1080/10717544.2016.1223216.
- [54] A. T. Alex, A. Joseph, G. Shavi, J. V. Rao, and N. Udupa, "Development and evaluation of carboplatin-loaded PCL nanoparticles for intranasal delivery," *Drug Deliv.*, vol. 23, no. 7, pp. 2144–2153, Sep. 2016, doi: 10.3109/10717544.2014.948643.
- [55] K. Sawant, A. Pandey, and S. Patel, "Aripiprazole loaded poly(caprolactone) nanoparticles: Optimization and in vivo pharmacokinetics," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 66, pp. 230–243, Sep. 2016, doi: 10.1016/J.MSEC.2016.04.089.
- [56] S. R. Salunke and S. B. Patil, "Ion activated in situ gel of gellan gum containing salbutamol sulphate for nasal administration," *Int. J. Biol. Macromol.*, vol. 87, pp. 41–47, Jun. 2016, doi: 10.1016/J.IJBIOMAC.2016.02.044.

- [57] M. R. Patel, M. H. Patel, and R. B. Patel, "Preparation and in vitro/ex vivo evaluation of nanoemulsion for transnasal delivery of paliperidone," *Appl. Nanosci.*, vol. 6, no. 8, pp. 1095–1104, Nov. 2016, doi: 10.1007/S13204-016-0527-X/TABLES/5.

Capítulo II

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

1. Introdução

O estágio em farmácia comunitária é um ponto fulcral para os jovens estudantes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), visto que para além de ser uma das áreas com maior saída profissional e início de carreira de muitos jovens farmacêuticos, experienciando assim, na maioria das vezes, o que sucede à finalização do MICF, é também onde se aplicam os conhecimentos lecionados em contexto real.

O farmacêutico sendo um profissional de saúde com competências medicamentosas, tem uma responsabilidade acrescida num conjunto de processos clínicos, tais como a gestão na cedência e revisão em determinada indicação terapêutica, educação do doente, bem como o seguimento farmacoterapêutico e farmacovigilância com especial enfoque em doentes polimedicados. A farmácia comunitária é, de todas as áreas, aquela que mais aproxima o farmacêutico à população, sendo muitas vezes o primeiro profissional de saúde em contacto com o doente, assumindo dessa forma, um papel relevante na educação e despistes em saúde.

Este relatório de estágio diz respeito ao período durante o qual estagiei na Farmácia Grão Vasco, em Viseu, tendo sido este realizado de 7 de fevereiro de 2022 a 29 de abril do mesmo ano, sob orientação e supervisão da Dra. Bruna Lopes. Neste documento estão incluídas todas as atividades e tarefas com as quais estive em contato assim como os conhecimentos que fui adquirindo durante este período.

Devido à grande farmácia onde estava inserido, foi-me possível presenciar e vivenciar diversas situações e desafios que contribuíram para melhorar as minhas competências, tanto técnicas como intelectuais, como pessoa e “profissional de saúde”, devido à maior diversidade de produtos farmacêuticos e não-farmacêuticos, serviços e todo o tipo de situações de uma grande comunidade, não teria oportunidade de me aprimorar em outras farmácias com menos serviços ou localizadas em espaços rurais e pequenas cidades.

2. Farmácia Grão Vasco

2.1 Localização e Funcionamento

A Farmácia Grão Vasco (FGV) está localizada no centro de Viseu, na Avenida António José de Almeida, numa das zonas mais movimentadas da cidade. Situa-se junto do Fórum Viseu entre outras lojas comerciais, bem como da Estação Rodoviária de Viseu, o que faz com que esta seja bastante frequentada por dois grandes grupos de utentes. O primeiro diz respeito à população da cidade, que abrange várias faixas etárias, desde bebés a adultos, contudo a maioria dos utentes habituais e não habituais pertencem à faixa etária dos idosos, apresentando no geral várias patologias crónicas e sendo polimedicados.

Por outro lado, devido à sua localização próxima ao Fórum e à Estação Rodoviária, a farmácia recebe também utentes esporádicos inclusive utentes estrangeiros, especialmente nos fins de semana, com situações maioritariamente resolvíveis com Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica.

É importante salientar que existem mais quatro farmácias pertencentes à mesma entidade patronal da FGV que colaboram diretamente com esta em várias atividades. Três delas localizadas em Castro Daire - a Farmácia Moderna, Farmácia Misericórdia e Farmácia Gastão Fonseca - sendo a quarta, Farmácia Coelho, localizada em Seia, todas elas pertencentes ao grupo BRfarma.

Relativamente ao horário de funcionamento, a FGV encontra-se aberta 24 horas por dia durante os 365 dias do ano. Este horário de funcionamento, fora o aconselhamento personalizado às necessidades específicas de cada utente, faz com que seja uma das farmácias de eleição pela comunidade viseense. Esta sabe que, independentemente do dia ou hora, haverá sempre um farmacêutico disponível para qualquer serviço prestado pela farmácia. Foi inclusive muitas vezes comentado por utentes que, em particular durante o horário noturno e aos fins de semana, deslocavam-se de imediato à FGV, já que nem procuravam qual a farmácia que estava de serviço.

No horário noturno, entre a meia-noite e as oito da manhã, encontra-se apenas um farmacêutico de serviço, com rotatividade pela equipa conforme a calendarização. Neste caso, o atendimento ao público é feito através de um postigo direcionado para o parque de estacionamento coberto da farmácia, funcionando como Farmadrive, garantindo assim uma maior segurança tanto para nós farmacêuticos como para os utentes que não têm de sair do carro para adquirir medicação ou aconselhamento farmacêutico.

Ao longo do meu estágio curricular, tive a oportunidade de fazer horários flexíveis, como das 10 às 19h, 14 às 22h, 16 às 24h e 00 às 8h, sendo os horários de tarde e noite os meus favoritos pois era quando havia maiores picos de movimento na farmácia sendo mais produtivo e proativo, bem como quando começavam a aparecer diferentes tipos de situações das habituais do dia a dia contribuindo assim para o meu crescimento intrapessoal. Para além disso, nas últimas semanas de estágio, também realizei atendimentos ao fim de semana, que são sem dúvida os dois dias da semana mais movimentados na farmácia.

2.2 Instalações e Organização Física da Farmácia

2.2.1 Espaço Exterior

A identificação da FGV no exterior cumpre a legislação em vigor, Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012 de 1 de agosto [1]. Desta forma, a FGV cumpre com os requisitos de identificação no exterior, possuindo uma montra envidraçada com um letreiro tridimensional da palavra “Farmácia” tal como o nome da farmácia, o nome da Diretora Técnica, Dra. Cláudia Carvalho, e uma cruz verde luminosa bem visível. A farmácia tem também visível o horário de funcionamento e informações sobre o estacionamento gratuito associado à farmácia, Farmadrive, atendimento noturno e, devido à pandemia por Covid-19 decorrente do período de estágio, informações e horários da realização dos testes despiste ao Covid-19.

2.2.2 Espaço Interior

Relativamente ao espaço interior, a FGV possui dois andares cumprindo com as divisões e áreas mínimas obrigatórias impostas por lei que constam no artigo 2º da Deliberação nº 1502/2014, de 30 de julho, divisões estas: sala de atendimento ao público, laboratório, armazém, gabinete de atendimento personalizado e instalações sanitárias, fora outras divisões não impostas por lei [2].

2.2.2.1 Área de Atendimento ao Público

Imediatamente após a passagem pela entrada principal existe um espaço amplo onde se encontra um sistema de gestão de senhas dividido em 6 letras: A- Com Receita Médica, B- Sem Receita Médica, C-Levantamento de Encomendas, D- Parâmetros Bioquímicos e Testes Covid-19, E- Prioritários e F- Dermocosmética. O sistema de senhas está conectado a todos os balcões de atendimento sendo depois os utentes chamados por ordem de chegada, com exceção das senhas prioritárias de pessoas com deficiência ou

incapacidade, pessoas idosas, grávidas, ou pessoas acompanhadas de crianças de colo como referido no Decreto-Lei nº 58/2016, de 29 de agosto [3].

Existe ainda um espaço com assentos destinados aos utentes e/ou acompanhantes dos mesmos e diversos lineares com produtos acessíveis a este, divididos por: produtos cosméticos, produtos de ortopedia, produtos de higiene oral, corporal e íntima, produtos destinados a cuidados do bebé, mamã e pré-mamã, suplementos alimentares bem como produtos naturais, primeiros socorros e espaço animal.

No final da farmácia de acesso aos utentes encontra-se a principal zona de atendimentos, 8 dos 9 balcões, sendo o nono balcão localizado na área dos produtos de dermocosmética. Seis destes balcões encontram-se de forma linear contínua, sendo o atendimento realizado em pé, e outros dois localizados numa “ilha” em que o atendimento é realizado de forma sentada especialmente concebida para os utentes prioritários. Todos os 9 balcões dispõem do equipamento necessário para o atendimento dos utentes, equipado com um computador, impressora de receituário, faturas e etiquetas para posologia, leitor de cartão cidadão, leitor ótico de código de barra, terminais de pagamento Multibanco, assim como uma máquina *Safepay* universal a todos eles para facilitar pagamentos em numerário utilizada por toda a equipa.

Por detrás dos balcões existem múltiplas saídas do *robot* destinadas à dispensa dos medicamentos para cada balcão. Um exemplo prático que serve para outro tipo de situações era quando estava a atender no 5º balcão e alguém pedia *ben-u-ron*®, o qual está localizado atrás do 1º balcão. Era mais prático pedir ao *robot* do que ir lá buscá-lo, para não perder o contacto com o utente, não incomodar os meus colegas e explicar os horários de toma, de forma atenciosa. O mesmo ocorria no 6º balcão destinado especialmente ao atendimento do Farmadrive, tanto de dia como de noite, onde era necessária uma maior capacidade de agilizar os atendimentos, devido a ser um serviço que muitos utentes utilizam, fazendo filas de espera, sendo que o *robot* acabava por ajudar muito no tempo de atendimento sem diminuir a qualidade deste. Na minha opinião, esta é uma das melhores utilidades do *robot*, uma vez que traz imensas vantagens como por exemplo: aproveitamento de tempo, não havendo necessidade de procurar nem ir buscar os medicamentos e não perdendo contacto com o utente, sendo este o elemento prioritário e focando assim no aconselhamento, promoção da compliance e explicação de horários de toma.

Na minha opinião as únicas desvantagens do *robot*, baseiam-se no facto de que, quando há uma falha na luz ou algum problema informático, este não funciona, sendo necessário retirar do *robot* manualmente os medicamentos por profissionais com formação própria

para o efeito, o que se torna inconveniente pois para tirar um medicamento às vezes é necessário retirar todos de uma prateleira. Outra desvantagem é o facto de que, quando estão os 9 balcões a atender e, portanto, a pedir medicação, o atendimento prolonga-se porque o robot demora muito tempo a dispensar todos os medicamentos que lhe são solicitados.

Ainda por detrás dos balcões de atendimento, encontram-se expostos alguns dos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), organizados consoante patologia e/ou necessidade terapêutica, como por exemplo, sistema respiratório, músculos e ossos, sistema circulatório vascular entre outros e ainda alguns medicamentos de uso veterinário (MUV), suplementos alimentares e dispositivos médicos em gavetas.

Durante os primeiros dias do meu estágio a FGV mudou a organização e disposição dos lineares na sala de atendimento ao público, tendo eu auxiliado nestas mudanças. Este processo deu-me uma melhor perceção de onde estavam localizados os produtos e alguns MNSRM que ia arrumando nas gavetas e lineares, o que me ajudou muito nos momentos de atendimento ao público.

2.2.2.2 Área do BackOffice

A área do *BackOffice* é um espaço destinado exclusivamente à equipa da farmácia e seus colaboradores. Destina-se à receção de encomendas, arrumação dos medicamentos e *dossiers* com documentos relativos a estes, tendo ainda ligação à zona de atendimento através de um corredor.

2.2.2.2.1 Zona de Receção de Encomendas

A zona de receção de encomendas é constituída por duas bancadas de trabalho equipadas com 4 computadores, leitores óticos, impressoras de talões, documentos e etiquetas. É também onde se atendem os telefonemas referentes a encomendas para entregas ao domicílio, dúvidas referentes a medicação e outros assuntos e agendamentos. Existem também prateleiras destinadas às devoluções, emissões para as outras farmácias do grupo e reservas pagas e não pagas por ordem alfabética dos nomes dos utentes.

2.2.2.2.2 Armazenamento de Medicamentos

Após a receção dos medicamentos e encomendas procede-se à arrumação destes. Encomendas como suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de puericultura e outros produtos de saúde, são arrumados no armazém no piso superior, enquanto que os medicamentos em si ou são arrumados em prateleiras junto ao

BackOffice por ordem alfabética e dosagem consoante a sua forma farmacêutica em comprimidos/cápsulas, soluções orais, cutâneas, sprays, nebulizadores, saquetas, supositórios, emplastos medicamentosos, gotas e colírios, MUV e alguns dispositivos médicos, ou são arrumados no *robot*, incluindo todos os medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP), que se devidamente utilizado permite uma maior eficiência sem taxa de erro e rapidez no armazenamento da medicação.

De forma a manter a estabilidade física, química e eficácia terapêutica dos medicamentos termolábeis, estes são armazenados em dois frigoríficos também organizados por ordem alfabética a uma temperatura entre os 2-8°C.

2.2.2.2.3 Armazém

A FGV possui um armazém no segundo piso da farmácia destinada a produtos adquiridos em grandes quantidades ou quando há falta de espaço, como produtos de dermocosmética, leites em pó, produtos de higiene, dispositivos médicos entre outros.

O armazenamento destes produtos é feito através do tipo de produtos e marca comercial e são mantidas as condições de iluminação, humidade e temperatura, respeitando assim as exigências específicas.

2.2.2.2.4 Gabinete de Atendimento Personalizado

O gabinete de atendimento personalizado situado entre o *BackOffice* e a área de atendimento ao público é um espaço que permite ter uma maior privacidade ao utente. Neste gabinete procede-se à administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como, glicémia, colesterol, triglicerídeos, ácido úrico e pressão arterial, contendo todo o material necessário e recipientes para lixo biológico e agulhas.

Este local ainda é utilizado para o serviço de Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA), área de primeiros socorros, troca de curativos e prestação de serviços externos à farmácia, consultas de nutrição, dermofarmácia entre outros.

2.2.2.2.5 Sala de Formação

A FGV possui uma sala de formação à disposição da equipa para aquisição de conhecimento de novos produtos das diversas marcas.

Devido à FGV ser das maiores farmácias presentes no distrito de Viseu, recebe semanalmente inúmeros delegados comerciais e formadores.

Durante o meu estágio tive o prazer de participar nessas diversas formações tais como: ESTHEDERM®, NUK®, FILORGA®, MARTIDERM®, CORINE DE FARM®, SKINCEUTICALS, SVR®, entre outras.

2.2.2.2.6 Laboratório

O laboratório encontra-se no segundo piso da FGV cumprindo com todos os parâmetros de iluminação, temperatura e humidade, bem como devidamente equipado de acordo com a Deliberação nº 1500/2004, de 29 de dezembro e o Manual de Boas Práticas Farmacêuticas [4].

É neste local que se realiza a preparação de medicamentos manipulados, possuindo uma pequena bancada com superfície de trabalho lisa, lavatório, balança analítica, pedra para preparação de pomadas entre outro equipamento obrigatório. No armário por baixo da bancada ficam arrumados *dossiers* referentes às preparações de manipulados como consumo de matérias-primas, datas de validade, Farmacopeia Portuguesa, Prontuário Terapêutico, Formulário Galénico Português, entre outros.

2.2.2.2.7 Gabinete da Diretora Técnica

O gabinete da diretora técnica, localizado no segundo piso, é usado maioritariamente para tratar de assuntos referentes à responsabilidade da direção técnica, reuniões com fornecedores, delegados de vários tipos, entre outros.

2.2.2.2.8 Outras Áreas Reservadas aos Colaboradores

A FGV possui uma zona de vestuários com batas personalizadas e cacifos particulares, instalações sanitárias para uso exclusivo a funcionários da farmácia, salvo certas exceções, aos utentes e um local de refeições e descanso designado por “copa” que possui lavatório, frigorífico, microondas, máquina de lavar, uma mesa, um sofá e duas televisões - uma para uso dos funcionários durante refeições e outra com transmissão ao vivo das câmaras de videovigilância, controlando assim o movimento da farmácia.

2.3 Recursos Humanos

A FGV é constituída por uma vasta equipa jovem, bastante organizada, dinâmica e competente, que apostou maioritariamente em farmacêuticos, sendo esta uma das chaves determinantes para o sucesso da farmácia.

A equipa é constituída por 22 elementos, apresentados na tabela 1 com o respetivo título profissional, respeitando o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 171/2012, de 1 de agosto [1]. Todos os membros da equipa da farmácia encontram-se devidamente identificados com o uso de um crachá, contendo o nome e título profissional. No meu caso, tinha apenas escrito “Formando” no crachá, bem como as outras quatro estagiárias, uma do curso de Ciências Farmacêuticas e as outras três de Técnicas Auxiliares de Farmácia.

Tabela 6- Recursos Humanos da Farmácia Grão Vasco.

Nome	Categoria Profissional
Dr. Francisco Barros	Gestor/ Proprietário da Farmácia
Dra. Cláudia Carvalho	Farmacêutica Diretora Técnica
Dr. Luís Miguel Fernandes	Farmacêutico Substituto
Dra. Bruna Lopes	Farmacêutica Substituta
Dr. André Monteiro	Farmacêutico
Dr. David Pinto	Farmacêutico
Dra. Inês Cruz	Farmacêutica
Dra. Andreia Ribeiro	Farmacêutica
Dra. Sandra Pereira	Farmacêutica
Dra. Verónica Pinto	Farmacêutica
Dra. Sílvia Pinto	Farmacêutica
Dra. Patrícia Garcês	Farmacêutica
Dra. Cristina Filipa	Farmacêutica
Dra. Carolina Bastos	Farmacêutica
Dr. Renato Frias	Farmacêutico
Mónica Pereira	Técnica de Farmácia
Eduarda Coelho	Técnica de Farmácia
Mariana Afonso	Técnica Auxiliar de Farmácia
Rafaela Rocha	Técnica Auxiliar de Farmácia
Ana Correia	Técnica Auxiliar de Farmácia
Sandra Costa	Enfermeira
Carmina Silva	Auxiliar de limpeza

A Dra. Cláudia Carvalho como Diretora Técnica assume a responsabilidade por todos os atos farmacêuticos praticados na farmácia. Controla a gestão dos medicamentos, especialmente psicotrópicos e estupefacientes, medicamentos manipulados, promoção do uso racional do medicamento, conservação dos medicamentos, verificação do receituário e faturação entre outras tarefas. Caso a Dra. Cláudia Carvalho não se encontre presente, os farmacêuticos substitutos, Dr. Luís Miguel Fernandes e Dra. Bruna Lopes, assumem a responsabilidade de substituir a Diretora Técnica.

A FGV possui ainda um calendário semanal de divisão de tarefas na qual uma dupla de profissionais fica responsável. Estas tarefas incluem a conferência de receitas manuais e eletrónicas materializadas, a gestão de devoluções e prazos de validade a reposição de stocks, os pedidos de encomendas e a receção das mesmas, os registos de temperatura e humidade, a gestão de medicamentos manipulados, elaboração de promoções e campanhas, a gestão de psicotrópicos e estupefacientes e a conferência de faturas e contabilidade.

2.4 Sistema Informático

O *Winphar*® é o software utilizado na FGV de apoio ao atendimento e gestão das tarefas diárias exercidas na FGV, sendo este muito intuitivo e de fácil aprendizagem.

No decorrer das vendas e afins, cada membro da equipa possui um código de acesso único ficando assim registado sempre o responsável por cada operação.

Uma das maiores vantagens deste sistema é que caso se trate de medicação habitual de uma receita, os medicamentos já estão estandardizados pelo sistema do último laboratório. Caso haja dúvidas há ainda a possibilidade de ver o histórico de cada utente com ficha na farmácia, o que se releva uma ferramenta muito útil em casos habituais de utentes que tomam medicação crónica e que não se lembram dos respetivos laboratórios ou alteração da dose, evitando assim a toma simultânea do mesmo medicamento de laboratórios diferentes permitindo uma melhor segurança, qualidade de serviços e rentabilidade. Na minha experiência de atendimento, esta funcionalidade do programa ajudou-me bastante pois muitas vezes os utentes que não possuíam ficha de cliente, tentavam explicar (descrever), como eram as caixas ou os comprimidos e eu, sendo ainda inexperiente, sem saber essas características de alguns deles, tinha de chamar através do *robot* cada um dos laboratórios, existindo nalguns casos, pelo menos dez opções ou então perguntar a alguém da equipa uma informação sobre o mesmo e reduzir este número para dois ou três laboratórios.

Outra vantagem era poder voltar a aceder à receita eletrónica desmaterializada sem ter que voltar a inserir os dados da mesma e atribuir exceções de dispensa para todos as linhas de prescrição. Por outro lado, uma desvantagem do programa *Winphar*® é que ao cancelar um produto de uma receita eletrónica sem voltar a aceder à receita, este elimina a receita toda sendo necessário voltar a inserir os dados da mesma.

2.4.1 Cartão da Farmácia

A FGV possui um cartão próprio gratuito para todos os utentes que queiram criar ficha com a farmácia. Este só pode ser usado na FGV, porém traz uma vantagem de acumular em cartão 10% do valor gasto total na aquisição de MNSRM, MSRM com apresentação da mesma e restantes produtos com algumas exceções, como é o caso de máscaras de Covid, testes rápidos ao Covid, leites para bebés entre outros produtos que não entram no critério. Apesar de nem todos os produtos acumularem em cartão, o saldo pode ser usado em qualquer compra independentemente do produto ou medicação, com exceção

das vendas suspensas em que não se desconta nem acumula em cartão até apresentação da receita.

3. Fontes de Informação

A FGV possui na farmácia a bibliografia obrigatória segundo o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto, a Farmacopeia Portuguesa e Prontuário Terapêutico. Dispõe ainda do Formulário Galénico Português, Mapa Terapêutico e diversas fontes online como o Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde, Centro de Informação de Medicamento, Centro de Informação sobre o Medicamento, Laboratório de Estudos Farmacêuticos e o Centro de Estudos e Avaliação em Saúde.[1]

Além disso, o programa informático *Winphar*® permite aceder à informação científica de cada medicamento, ao resumo das características do medicamento e ao folheto informativo, auxiliando assim no momento de atendimento, caso necessário.

A FGV recebe ainda circulares informativas da Associação Nacional de Farmácias (ANF), Infarmed e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, contendo modificações relativas à saída de alguns medicamentos e/ou lotes do mercado, como foi o caso do *Vigantol*® durante o meu período de estágio, bem como introdução e atualização de outros.

4. Aprovisionamento e Armazenamento

O aprovisionamento é uma parte extremamente importante na gestão da farmácia, não só na gestão adequada das encomendas e a quem comprar, mas também conhecer o público-alvo, as suas necessidades e preferências, altura sazonal, campanhas profissionais e hábitos de prescrição dos médicos, tudo isto de forma a garantir a dispensa dos medicamentos e produtos de saúde no tempo certo com a quantidade e qualidade esperada pelos utentes

As minhas primeiras semanas do período de estágio foram passadas essencialmente nestas áreas - receção de encomendas e verificação das datas de validade, realização de notas de devolução e regularização destas, realização de reservas e encomendas, arrumação da medicação e produtos de saúde tanto no *robot*, como nos armazéns e lineares, entre outros.

Essas primeiras semanas foram, e são, muito produtivas e vantajosas para qualquer estagiário de ciências farmacêuticas, pois permite-nos familiarizar com os medicamentos e onde estes são arrumados, sendo mais fácil fazer a dispensa e o aconselhamento ao

utente durante o atendimento. Durante o meu estágio no *BackOffice*, enquanto rececionava encomendas e as arrumava no *robot*, deparei-me com várias substâncias ativas que não estava familiarizado e outras que não conhecia a marca comercial, após esses momentos ia pesquisar logo através do programa *Winphar*®, ou anotava para mais tarde, em casa, pesquisar. Deste modo, o *BackOffice* foi um dos sítios onde aprendi mais durante o estágio.

4.1 Fornecedores e Realização de Encomendas

De forma a garantir os níveis de produtos suficientes com base na procura dos utentes, a FGV dispõe de várias entregas ao longo do dia através dos fornecedores com quem trabalha habitualmente - Plural-Udifar®, Empifarma®, Alliance Healthcare® e OCP Portugal®.

Existem cinco tipos de encomendas: a diária, a instantânea, a manual, direta e via verde. A encomenda diária tem a finalidade de repor *stocks* que vão sendo dispensados ao longo do dia. No caso da FGV é feita todos os dias do ano, duas vezes ao dia. O sistema informático *Winphar*® gera automaticamente uma proposta de encomenda de acordo com os níveis de stock mínimos e máximos pré-definidos para cada produto e os dois farmacêuticos responsáveis pelas encomendas, avaliam a decisão do programa, fazendo pequenos ajustes conforme a sazonalidade ou necessidade momentânea dos produtos. Quando o pedido não é enviado até às horas acordadas com os fornecedores, devido por exemplo a picos de utentes na farmácia, impossibilitando a realização desta pelos farmacêuticos, o sistema envia automaticamente um pedido de encomenda de forma a evitar ruturas de stock com base nos parâmetros mínimos estabelecidos.

A encomenda instantânea é uma encomenda pontual aquando do atendimento com possibilidade de escolher o fornecedor consoante as necessidades do utente, preço de custo e data de entrega. O utente tem ainda a possibilidade de reservar esse mesmo produto de saúde de forma paga ou não paga.

A manual refere-se a todos os produtos encomendados diretamente com o armazenista, por telefone, não entrando assim no sistema até estes serem rececionados.

As encomendas diretas são aquelas que permitem à farmácia abastecer o *stock* com maiores quantidades de produtos. São feitas através de contacto direto com o delegado de informação médica ou diretamente aos laboratórios por exemplo, Zentiva®, Generis®, Labesfal® entre outros, permitindo assim uma maior margem de negociação através de descontos, bonificações e campanhas.

No que diz respeito às encomendas “via verde”, são uma via excepcional de aquisição de medicamentos com disponibilidade reduzida no mercado mediante receita médica válida. Estes medicamentos abrangidos na lista do INFARMED, chegam em menos de 12 horas à farmácia e que são considerados essenciais para a saúde pública não possuindo alternativas terapêuticas com a mesma substância ativa e/ou forma farmacêutica.

4.2 Receção e conferência de encomendas

A receção das encomendas através do sistema informático da farmácia é o primeiro passo do percurso do medicamento dentro da farmácia. Estas são entregues na farmácia acondicionadas em contentores próprios selados vulgarmente conhecidas por “banheiras”, garantindo assim a integridade e inviolabilidade do seu conteúdo, acompanhadas das respetivas faturas em duplicado identificadas pelo nome e morada do armazém. Os medicamentos de frio vêm em contentores especiais de esferovite com termoacumuladores dentro da caixa principal.

Numa receção de encomenda o primeiro passo é verificar o destinatário na fatura ou contentor e confirmar se existem produtos de frio, normalmente identificados como “medicamento de frio” na parte externa do contentor. Caso haja, são retirados imediatamente para uma prateleira no frigorífico identificada como “produtos não rececionados”.

Posteriormente, faz-se a receção da encomenda através do *Winphar*® ou diretamente no robot. No caso de ser feito no *Winphar*®, selecionamos “Receção de encomendas”, “Fornecedor” e o fornecedor em causa. Caso se trate de encomendas automáticas ou realizadas através do sistema, como é o caso da “via verde”, já se encontram registadas e é só importar e proceder à receção, caso não sejam é necessário criar nova receção. No *robot* a entrada de encomendas só é possível quando já existe uma guia de encomenda no sistema, sendo destinado na FGV maioritariamente para a receção de grandes encomendas como as automáticas de seis ou mais “banheiras”. No programa do *robot*, é selecionada a opção “Entrada de Encomendas” e colocado o número da fatura em que a “/” são cinco zeros (p. ex. 5/7832 é 5000007832), estando assim pronto para rececionar a encomenda. Após esse passo selecionamos a porta do robot onde queremos introduzir os medicamentos (sendo que na FGV havia duas portas de entrada), e um a um passamos o código bidimensional que deteta qual o medicamento e a sua data de validade. Caso não seja possível, introduzimos a data de validade primeiro e depois passamos o Código Nacional do Produto (CNP). Posteriormente, colocamos na prateleira do robot, começando pela prateleira de cima, da esquerda para a direita, isto para minimizar erros

nos sensores do *robot* verificando sempre o local assumido pelo sistema. Ter também especial atenção em escolher os medicamentos devido aos diferentes tamanhos dos compartimentos da prateleira. Quando todos os medicamentos estiverem inseridos no *robot*, introduzimos os restantes produtos e medicamentos que não vão para o *robot* manualmente no *Winphar*®.

Esta foi das minhas primeiras tarefas durante o estágio, antes de começar pensava que só iria usar o *robot* passado umas semanas na farmácia, mas logo no primeiro dia tive a oportunidade de trabalhar com ele após explicações de como este funcionava, confesso que no início me perguntei se seria fácil trabalhar com um, mas acabou por ser algo bastante simples e intuitivo depois de algumas utilizações e observar os outros usarem. Universalmente aos dois métodos, durante a receção é necessário verificar a integridade da embalagem, o preço impresso na cartonagem e os prazos de validade e caso algo esteja fora do esperado procede-se à devolução do produto. Seguidamente confirma-se no sistema as quantidades, os preços de venda à farmácia (PVF), preços de venda ao público (PVP), margens de comercialização e o valor total fornecido em relação ao valor total da fatura. No final, a fatura original é assinada e datada, sendo depois arquivada e procede-se à etiquetagem e arrumação dos produtos.

De referir que, na receção de encomendas, quando há reservas associadas às fichas dos utentes, aparece uma notificação no sistema e é necessário satisfazer e colocar esses produtos num local à parte para posteriormente se notificar o utente que o seu produto ou medicação já se encontra na farmácia, pronto a ser levantado.

4.3 Gestão de Devoluções

Os medicamentos e produtos de saúde podem ser devolvidos aos fornecedores ou laboratórios por vários motivos: embalagens danificadas, enganos nas encomendas, pedidos de recolha por parte das autoridades competentes, por exemplo de um lote, preço de faturação superior ao estipulado ou devido ao prazo de validade se encontrar perto do seu término, entre outros motivos. Em todos estes casos, é emitida uma guia de devolução em triplicado devidamente assinado e carimbado, sendo que o original e o duplicado seguem juntamente com o produto em causa para o fornecedor, enquanto o triplicado é arquivado na farmácia até resolução. Caso a devolução seja aceite, o fornecedor emite uma nota de crédito à farmácia ou troca o produto. Se não for, o produto é reintroduzido no stock ou é feita uma quebra perdendo-se o valor total do mesmo.

4.4 Armazenamento de Encomendas

Após a receção das encomendas, procede-se à arrumação destas em locais específicos que reúnem todas as condições necessárias à qualidade dos medicamentos e produtos de saúde. Estes são organizados por ordem alfabética e dosagem, tendo ainda em conta o prazo de validade aplicando os princípios First Expire – First Out (FEFO) e/ou First In – First Out (FIFO), sendo que o produto que possui menor prazo de validade ou que se encontra há mais tempo na farmácia é dispensado primeiro.

O robot sendo o principal local de armazenamento de medicamentos, usa o mesmo princípio FEFO. O profissional de saúde tem o papel fundamental de verificar e inserir o prazo de validade de cada medicamento introduzido, de forma a poder ser usado de forma correta.

4.5 Prazos de Validade

O controlo dos prazos de validade é um dos parâmetros essenciais para assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos dispensados. Periodicamente é impressa uma listagem com os medicamentos e produtos farmacêuticos cuja validade termina nos três meses seguintes, e com os medicamentos e produtos de uso veterinário cuja validade sejam 6 meses para posterior verificação e atualização no sistema por quatro pessoas responsáveis. Dá-se maior destaque ou realizam-se promoções aos medicamentos e produtos cuja validade está a expirar de forma que sejam escoados. Quando não há possibilidade, ou se o prazo de validade já expirou, retiram-se das prateleiras e/ou gavetas e são guardados em local reservado para posterior devolução ou laboratório.

4.6 Controlo de Temperatura e Humidade

O controlo da temperatura e humidade é crucial para garantir a integridade dos medicamentos e produtos de saúde. A FGV conta com vários sensores termohigrómetros de registo automático nas várias áreas da farmácia: área de atendimento, armazém, armazém do primeiro piso, laboratório e frigoríficos. Através destes e do software *Testo Saveris 2*, são construídos os gráficos com os respetivos parâmetros - que não devem variar mais do que entre 15-25 °C e humidade inferior a 60%, já no caso dos frigoríficos, a temperatura, deve variar entre 2-8 °C.

5. Interações Farmácia-Utente-Medicamento

5.1 VALORMED

O programa VALORMED é uma sociedade sem fins lucrativos com a responsabilidade de gerir os resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso ou fora de validade. Este programa tem benefícios não só para o meio ambiente como para a proteção de saúde pública, evitando assim que os utentes troquem as caixas do mesmo medicamento, mas um deles com validade expirada ou que deitem o medicamento para o lixo urbano.

A farmácia tem como função a recolha dos medicamentos e caixas inutilizáveis e armazená-los num contentor próprio para o efeito. Quando este se encontra cheio ou com o máximo de peso permitido, é fechado, selado e impresso um talão carimbado e assinado no topo do contentor para poder ser recolhido pelo distribuidor responsável. O farmacêutico tem como dever sensibilizar os utentes para a entrega das embalagens vazias e os medicamentos fora de uso ou validade na farmácia.

Durante o meu estágio, os utentes traziam frequentemente medicação que já não faziam uso ou fora de validade, bem como várias caixas vazias, representando um bom hábito e educação por parte da comunidade viseense.

5.2 Programa Troca de Seringas

O Programa Troca de Seringas dirigido à população toxicod dependente, é um programa gratuito, tendo como intuito reduzir a transmissão de doenças transmissíveis por via sanguínea, especialmente o vírus da imunodeficiência humana e hepatite, mas também promover comportamentos sexuais seguros e evitar abandono de seringas e agulhas em locais públicos.

O kit do programa é constituído por duas seringas, duas ampolas de água bidestilada, duas carteiras com ácido cítrico, dois toalhetes, dois filtros, dois recipientes e um preservativo.

Estes utentes, muitas das vezes, não pedem diretamente o kit ou explicitam o que é ou para o que é. No meu primeiro contacto com uma troca de seringas, apesar de já ter conhecimento do programa, não percebi o que este queria dizer. Ao longo dos atendimentos fui adquirindo sensibilidade e aprendi a lidar com este tipo de utentes, sendo que muitos deles eram impacientes e não traziam as outras duas seringas para

poder fazer assim a troca, acabando por ser necessário explicar o porquê, com calma e privacidade.

5.3 Farmacovigilância

Os farmacêuticos têm um papel fundamental na promoção da farmacovigilância pois estes são especializados em medicação e muitas vezes os primeiros profissionais de saúde a que os utentes têm contacto, detetando e/ou avaliando os efeitos adversos ou possíveis erros ou problemas relacionados com a medicação no ato da dispensa e acompanhando a evolução do tratamento.

Quando se suspeita de uma reação adversa ao medicamento (RAM), tanto os utentes como os enfermeiros, médicos e farmacêuticos podem notificar diretamente no “Portal RAM” do INFARMED. No caso da FGV, as notificações são comunicadas à Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior.

6. Atendimento e Dispensa de Medicamentos

O atendimento nas farmácias comunitárias envolve um conjunto de etapas não lineares para cada utente não se limitando apenas à venda de medicamentos, sendo cada caso um caso particular. Muitas vezes o primeiro contacto dos doentes/utentes com o sistema de saúde é feito na farmácia e, para tal, o farmacêutico tem que avaliar cada situação individualmente e saber decidir quando é necessário encaminhamento médico, se faz sentido a medicação pedida para automedicação ou prescrita pelo médico sendo necessário uma atualização diária por parte do profissional de saúde frente às novas informações e medicações que surgem de forma a conseguir esclarecer e aconselhar de forma clara e precisa o utente. Desta forma, é também necessário adequar a nossa linguagem ao tipo de utente que se apresenta à nossa frente, tendo em conta a idade e nível de instrução do utente.

A dispensa de medicamentos é um processo complexo do atendimento que engloba o esclarecimento ao utente sobre posologia, modo de administração, possíveis reações adversas a que deve estar atento, condições de conservação, precauções que deve adotar e a situações normais de ocorrer a certos medicamentos, como por exemplo alteração da coloração das fezes e sabor metálico após a toma de *Pylera*®, em que é necessário informar ao utente para não se assustar e não suspender a toma destes. Este tipo de informações deve ser feito de forma oral tirando qualquer tipo de dúvidas que venham a surgir, e ainda reforçadas de forma escrita, na qual a FGV possuía etiquetas personalizadas para cada utente e medicamento através do programa *Winphar*®.

Após 3 semanas de estágio na FGV a realizar várias tarefas de *backoffice*, comecei a assistir aos vários atendimentos de alguns dos(as) farmacêuticos(as) nos quais me iam ensinando a como mexer com o programa, como deveria agir com as situações e que aconselhamento deveria dar, de que grupo farmacoterapêutico pertenciam os medicamentos para o que eram usados e que cuidado especial deveria ter com eles. Numa segunda fase estive acompanhado pela orientadora de estágio, Dra. Bruna Lopes e pelo Dr. Luís Miguel em alguns atendimentos até atingir autonomia suficiente para os fazer sozinho, contando sempre com a equipa da FGV para retirar alguma dúvida.

6.1 Dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Na FGV grande parte dos utentes com ficha na farmácia, apresenta algum tipo de doença crónica e mesmo quem não possuam, muitos vão à FGV após consulta externa no hospital, sendo assim os MSRM os medicamentos mais dispensados diariamente.

Como o próprio nome indica, estes devem ser dispensados quando o utente apresenta uma receita prescrita pelo médico e são medicamentos que de acordo com o Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto, podem acarretar riscos para a saúde do doente sem a vigilância médica e/ou em quantidades consideráveis, para fins diferentes do pretendido, ou destinados a administração por via parentérica [5].

6.1.1 Receituário

Ao longo do estágio contactei com vários tipos de receitas, sendo que cada uma delas, apresenta características distintas.

As receitas médicas, podem ser manuais ou eletrónicas e são prescritas preferencialmente consoante a Denominação Comum Internacional (DCI).

6.1.1.1 Receitas Manuais

Atualmente a prescrição médica é feita maioritariamente por meios informáticos/eletrónicos, havendo como exceções: a falência do sistema informático, inadaptação fundamentada do prescritor, prescrição ao domicílio e um número máximo de 40 receitas por mês, estando apresentadas no artigo 8º da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho [6].

Na apresentação de uma receita manual, existem diversos parâmetros que devem ser avaliados. Este é um documento pré-impresso de apenas uma via que tem de estar intacto, não conter escritas de canetas diferentes, possuir uma validade dentro dos 30

dias após prescrição, rubrica e identificação do médico prescriptor, identificação do local de prescrição designada por vinheta, identificação do utente com nome e número de utente SNS, sinalização da exceção que justifica a utilização da receita manual, identificação do medicamento prescrito, forma farmacêutica, dosagem, posologia e número de embalagens. Em cada receita podem ser prescritos até quatro medicamentos, com limite máximo de duas embalagens cada, com exceção de medicamentos em embalagem unitária podendo ser prescritas até 4 embalagens. Também os psicotrópicos representam uma exceção, estes devem vir numa receita manual única sem outros MSRM com as mesmas regras de apenas 2 embalagens, caso esteja junto com outros MSRM o utente tem de optar por qual dos medicamentos quer levar, após isso é necessário imprimir a receita para posterior arrumação no *dossier* correspondente e envio para o Centro de Conferência de Faturas.

Para introduzir a receita manual no sistema informático *Winphar*®, os medicamentos prescritos são inseridos manualmente, escolhendo também o plano de comparticipação correspondente.

No final do atendimento, a receita passa por uma impressora onde no verso da folha aparece a lista de medicamentos escolhida na qual o utente ou seu representante assina de forma a comprovar a sua dispensa assim como o Farmacêutico que dispensou, data e carimbo da farmácia.

6.1.1.2 Receitas Eletrónicas

Existem dois tipos de receitas eletrónicas, as materializadas e as desmaterializadas. Para aceder a ambos os tipos de receitas, no *Winphar*® selecionamos a letra “R” no teclado e introduzimos o código da receita, código de acesso e o código de opção.

As receitas eletrónicas desmaterializadas, são receitas sem papel. Estas aparecem cada vez mais e podem ser acedidas através de uma mensagem em qualquer dispositivo informático enviada pelo Ministério da Saúde, da aplicação do SNS ou através da apresentação da “Guia de Tratamento”. Uma das facilidades deste sistema é que atualmente qualquer pessoa anda com pelo menos um telemóvel e caso se esqueçam da receita têm sempre maneira de obter a medicação. Alguns inconvenientes com os quais que me deparava na farmácia eram as pessoas terem grandes quantidades de receitas no telemóvel e não saberem em qual delas é que estava a medicação pretendida. Às vezes eliminavam acidentalmente a mensagem, sobretudo a população idosa. Outro ponto referente aos utentes idosos é muitas vezes não conseguirem acompanhar a evolução

tecnológica e também preferirem controlar a quantidade de medicamentos através das atualizações feitas em papel.

As receitas eletrônicas materializadas são receitas impressas em papel após validação por meios eletrônicos. São semelhantes às manuais em que o médico não pode ultrapassar os limites de prescrição, porém apresenta os códigos da receita e todo o tipo de informação em relação à medicação de forma computadorizada. Em todas elas deve estar referenciado o tipo de receita pelas siglas como por exemplo, RE (prescrição de medicamentos psicotrópicos e estupefaciente), RN (prescrição de medicamentos), MM (prescrição de medicamentos manipulados), entre outros.

Acho importante este tipo de receitas eletrônicas pois reduzem os erros de prescrição e dispensa, uma vez que era difícil compreender a caligrafia com muita frequência. Surgiam regularmente receitas com informação incompleta, sendo necessário pedir ao utente que voltasse ao médico, pois não poderia ser dispensada, já que poderia resultar no risco para a saúde do utente e menos importante, na devolução do receituário e uma despesa que deixa de ser comparticipada pelo estado.

6.1.2 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica Especial: Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Os MEP obedecem às mesmas regras dos outros MSRM, porém com alguns cuidados e procedimentos adicionais. Na FGV, todos estes medicamentos encontram-se armazenados no *robot*. Em relação ao ato de dispensa, o programa da farmácia *Winphar*® deteta automaticamente tratar-se de MEP e pede alguns dados pessoais do utente e do adquirente caso não seja o próprio, como por exemplo menores de idade, dados estes o nome, morada, data de nascimento, data de validade do cartão de cidadão. Na maioria das vezes através da receita eletrónica alguns dos dados já se encontram preenchidos. Da mesma forma, caso esteja inscrito como utente da FGV, a maioria dos campos já estão preenchidos tanto do utente como do adquirente, no entanto é sempre necessário verificar se os dados estão corretos especialmente do cartão de cidadão e se o adquirente é o mesmo ou não.

No final do atendimento destes medicamentos, é emitido um talão com os dados referidos acima, sendo arquivado posteriormente no dossiê específico e guardado durante três anos na farmácia.

Posteriormente, até ao dia 8 de cada mês é necessário o envio de todos os dados das dispensas, entradas e saídas de stock efetuadas no mês anterior ao INFARMED para

controlo do receituário. No caso de se tratar de benzodiazepinas o balanço é enviado anualmente.

6.1.3 Regimes e Planos de Comparticipação

Os planos de comparticipação servem para garantir que a população tenha acesso aos medicamentos a um valor mais baixo, esta pode ser total ou parcial por parte do Estado, dependendo do tipo de medicação ou patologia apresentada pelo doente, estando dividida em quatro escalões referidos no Decreto-Lei no 48-A/2010, de 13 de maio[7].

Existe ainda também um regime de comparticipação especial que acresce aos planos de comparticipação “normais” que englobam dois tipos de comparticipação consoante os beneficiários e as patologias respetivas ou grupos especiais de utentes.

Na FGV, entrei em contacto com vários sistemas de comparticipação, sendo a mais usual a “01” do SNS, mas também a “48” associada a utentes reformados/pensionistas, MULTICARE, MEDIS-CTT, Sindicato dos Bancários do Centro, LIBERTY, Serviço de Assistência Médico-Social do Sindicato dos Bancários (SAMS) entre outros. Todos os utentes que usufruem deste tipo de comparticipação complementar tinham de se fazer acompanhar do seu cartão de beneficiário de modo a verificar a sua autenticidade e poder registar no sistema informático a informação referente ao mesmo.

De referir que para além do regime de comparticipação regular, existem também outros tipos de comparticipação associados a alguns laboratórios. É por exemplo o caso do Saxenda®, Entresto®, Neparvis®, Exelon® entre outros, em que para além do valor da comparticipação fixado pelo Estado, tem também um valor de comparticipação acrescido assegurado pelo laboratório correspondente.

6.2 Dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Os MNSRM são medicamentos que devido ao seu perfil terapêutico e indicações terapêuticas, não necessitam da apresentação de uma receita médica para se proceder à dispensa. Estes são muito utilizados na automedicação.

O farmacêutico comunitário desempenha um papel fundamental na dispensa deste tipo de medicamentos, pois cabe a ele avaliar corretamente o problema de saúde do utente e aconselhar a melhor terapêutica possível ou referenciar para intervenção médica. Quer seja o utente a solicitar o medicamento ou o farmacêutico a aconselhar, é sempre importante perceber a situação e questionar o utente com questões de carácter aberto como os sintomas que apresenta, a duração e persistência destes, idade, doenças ou

medicação concomitantes, alergias ou intolerâncias, selecionando assim a melhor terapêutica. Depois de analisadas todas as condições do utente, o farmacêutico faz os aconselhamentos que considera mais plausível para cada situação particular, bem como possíveis efeitos secundários, contraindicações e interações com outros medicamentos, de forma a promover o uso racional do medicamento e adesão à terapêutica.

As situações passíveis de automedicação encontram-se listadas no Despacho nº 17690/2007, de 10 de agosto, de maneira a uniformizar e a limitar as regras a situações específicas e estabelecidas para determinados medicamentos [8].

Dentro dos MNSRM, existem ainda os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF) que têm associados protocolos de dispensa com informações relevantes, que devem ser tidos em conta na dispensa deste tipo de medicamentos. Os MNSRM-EF encontram-se devidamente listados na página do INFARMED.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de realizar inúmeros atendimentos com aconselhamentos personalizados, sendo esta, do meu ponto de vista, uma das partes mais desafiantes do trabalho de um farmacêutico comunitário e que necessita de maiores aptidões e conhecimento. Como a minha formação ocorreu maioritariamente no inverno/primavera, abrangeu uma época sazonal propícia à automedicação, muitas vezes errada, sendo importante colocar questões de modo a perceber realmente se esta estaria a ser realizada corretamente ou não. Neste período também tive oportunidade de referenciar utentes para o médico, devido à persistência de sintomas por um período alargado após automedicação por parte dos mesmos.

7. Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

A FGV tem ao seu dispor uma quantidade enorme de produtos que promovem a saúde e bem-estar para o utente. Atualmente, existe uma diversidade de produtos de diferentes marcas para o mesmo fim e cabe ao farmacêutico escolher das várias opções do mercado a que mais se adequa às necessidades do utente, sendo para isso essencial uma familiarização dos produtos e formação constante. A FGV, devido a ser uma das maiores farmácias do distrito, é muito procurada por delegados que promoviam os seus produtos em formações dirigidas aos seus colaboradores, especialmente de dermocosmética, para que estes pudessem conhecer melhor as gamas e produtos existentes na farmácia.

7.1 Produtos de Dermofarmácia e Cosmética

Os produtos cosméticos abrangem não só os produtos de beleza como tintas capilares, vernizes, maquiagem e cremes, mas também produtos de higiene como sabonetes, geles de banho, pastas dentífricas entre outros.

Cada vez mais é frequente a procura de aconselhamento de produtos de dermocosmética na farmácia. Os utentes procuram estes produtos em busca de uma imagem cuidada, seja pelo fator de envelhecimento da pele, dano oxidativo, acne ou embelezamento. Na FGV há um vasto número de produtos/marcas de cosmética de forma a responder às preferências dos utentes. Algumas destas disponibilizavam *testers* de modo que os utentes pudessem experimentar o produto em questão.

De tempos em tempos, eram realizados eventos com aconselhamento por parte de um especialista representante de determinada marca de cosmética, onde cada utente poderia usufruir de um diagnóstico personalizado do seu tipo de pele e das campanhas promocionais associadas aos seus produtos.

Durante o estágio esta área foi sem dúvida uma das áreas que mais desafios me proporcionou, não só por não ter frequentado a unidade curricular de Dermofarmácia e Cosmética, mas também por não ser um consumidor destes produtos, o que me prejudicou na altura de fazer aconselhamentos e no processo de aprendizagem nas formações, pois tudo era novo para mim. Essas formações, permitiam-me conhecer, distinguir e saber como aconselhar os produtos consoante os tipos de pele dos utentes. No entanto, devido a serem abordadas várias gamas do mesmo produto em diferentes marcas/patentes, acabava por haver imensos produtos, tornando-se difícil para mim adquirir todos os conhecimentos necessários, sendo necessário um estudo mais intensivo de modo a poder realizar um melhor aconselhamento.

Foi-me possível participar tanto em formações destinadas à sazonalidade de inverno e familiarizar-me com os produtos, assim como para a sazonalidade de verão como por exemplo, com os protetores solares, porém com menos oportunidades devido a completar o estágio em farmácia comunitária no final de abril.

7.2 Produtos Dietéticos para Alimentação Especial

Algumas condições clínicas requerem necessidades nutricionais especiais, como é o caso de indivíduos que sofram problemas diabéticos, oncológicos, gastrointestinais ou até mesmo o próprio envelhecimento da pessoa, uma vez que pode diminuir a capacidade de deglutição, aumenta a perda de apetite e dá-se uma perda de peso involuntária. Na FGV,

existem alguns suplementos indicados para compensar deficiências nutricionais, estas dietas são hipercalóricas e hiperproteicas ajudando o utente a colmatar eventuais problemas de nutrição, porém é sempre de extrema importância informar o utente que o suplemento não substitui uma alimentação equilibrada e um estilo de vida saudável. Na FGV destacam-se os produtos das marcas Fresubin®, Fortimel® e Resource®.

A alimentação infantil, especialmente os leites, é outro ponto bastante importante e procurado na farmácia. Existem leites para várias condições, para lactentes, leites de transição e ainda leites de fórmulas mais específicas, como os de Anti-Regurgitação (AR), Hipoalergénico (HA), Anti-Obstipante (AO) e os isentos de lactose. Existem várias marcas de leites disponíveis na FGV especialmente a Nutriben®, Novalac®, Nestlé Nan®, Aptamil®, entre outras.

Durante o meu estágio realizei inúmeros atendimentos, mas o que mais me marcou foi sem dúvida um atendimento a um senhor que estava à procura de “iogurtes” para doentes oncológicos. Este senhor comprou um número considerável de suplementos nutricionais orais líquidos para um amigo que, segundo ele, estava em muito mal estado e já não se alimentava devidamente. Tendo conhecimento disto e sabendo que o amigo conseguia beber iogurtes quis ajudá-lo. Lembro-me de procurarmos qual das campanhas promocionais seria mais benéfica para o senhor, assim como acabámos por oferecer uma boa quantia de amostras dos mesmos produtos que levava, mostrando assim a verdadeira cara da FGV - “Cuidamos bem”. Pessoalmente foi a que me mais marcou não só por se ter tratado de um ato genuíno de amizade e solidariedade, mas também por ter vivido uma experiência semelhante.

7.3 Suplementos Alimentares e Fitoterapia

De acordo com o Decreto-Lei nº 136/2003, de 28 de junho, os suplementos alimentares são considerados produtos alimentícios constituídos por fontes concentradas de substâncias nutricionais ou fisiológicas não substitutas de uma dieta variada, mas sim de uma complementaridade a esta. Nestes estão incluídos vitaminas e minerais, plantas e extratos botânicos assim como outras substâncias [9].

Durante o meu estágio, os suplementos alimentares mais procurados destinavam-se ao reforço da memória e saúde mental, aumento de energia, gravidez e em fase de pré-conceção, infeções urinárias e para os ossos e articulações. Os principais suplementos à base de fitoterapia que os utentes procuravam destinavam-se a distúrbios do sono e obstipações.

7.4 Medicamentos de Uso Veterinário

De acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de julho, os MUV são todas as substâncias ou associação de substâncias com propriedades curativas, preventivas ou de diagnóstico, destinados à população animal. Estes são regulados pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) [10].

Durante o atendimento, as situações mais frequentes eram relacionadas com animais domésticos, nomeadamente cães e gatos, relativamente à contração, desparasitações internas e externas e bolas de pelo. Na dispensa destes medicamentos é crucial questionar o peso do animal de forma que a dose seja adequada.

Casos menos habituais, mas no mesmo contexto, foram atendimentos em que me pediram medicamentos para aves, e para coelhos como o Mixohipra® para prevenção da mixomatose e o Cylap HVD® para prevenção da doença viral hemorrágica.

7.5 Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos, de acordo com o Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho, são instrumentos de saúde que englobam uma variedade de produtos destinados a serem utilizados para fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar doenças através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas distinguindo-se assim dos fármacos [11].

Durante o estágio foi-me possível dispensar vários dispositivos médicos consoante os atendimentos realizados, como exemplo, câmaras expansoras, termómetros, compressas e lancetas, preservativos masculinos, materiais de primeiros socorros, canadianas e andarilhos, seringas e agulhas, testes de gravidez e, os que pessoalmente tive maior dificuldade em saber qual deveria dar em cada caso devido à vasta gama de produtos, ligaduras e meias de compressão, sendo interessante abordar em termos práticos nas aulas.

8. Preparação de Medicamentos Manipulados

Segundo o Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, os medicamentos manipulados são medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais ou officinais cuja preparação compete às farmácias sob a responsabilidade do farmacêutico de acordo com as Boas Práticas. A diferença de preparação assenta em que os preparados segundo uma fórmula magistral seguem uma receita médica específica para o doente a que o medicamento se

destina, enquanto os preparados officinais segundo indicações de uma Farmacopeia ou de um Formulário [12].

Aquando apresentação de uma receita do medicamento manipulado, o farmacêutico deve avaliar a prescrição de forma a garantir que todos os requisitos pretendidos se encontram corretos, tendo em conta incompatibilidades físico-químicas, dose, posologia, via de administração e modo de preparação.

Na FGV são preparados alguns medicamentos manipulados para doenças crónicas utilizando o laboratório da mesma, iniciando-se sempre com o preenchimento da ficha de preparação.

Durante o meu estágio, tive a oportunidade de preparar e auxiliar alguns destes medicamentos como a suspensão oral de nitrofurantoína a 0,5% (m/V), pomada de dipropionato de betametasona mais ácido salicílico, solução alcoólica de ácido bórico à saturação, xarope de cloridrato de propanolol a 5mg/ml e uma pomada de enxofre precipitado.

Foi curioso ver diferentes maneiras de fazer os manipulados consoante os métodos de aprendizagem das diferentes universidades e obter o mesmo resultado.

Após a preparação de cada manipulado, é necessário estabelecer o seu preço, realizando o cálculo com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas, valor dos materiais de embalagens, estipulados na Portaria nº 769/2004, de 1 de julho, e guardar a ficha de preparação no *dossier* de manipulados da farmácia [13].

9. Outros Serviços e Cuidados Prestados na Farmácia

9.1 Serviço de *Check-up* Saúde

Este serviço inclui a medição e avaliação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, particularmente a medição do colesterol, triglicérideos, glicémia e pressão arterial. A medição do ácido úrico também se pode realizar à parte.

Na FGV a medição dos parâmetros bioquímicos é realizada no Espectrofotómetro *Clini5 Callegari 1930* onde vão aparecendo os procedimentos no ecrã, a pressão arterial, através de uma AOBP – Automated Office Blood Pressure, tornando os valores das medições muito mais precisos.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar várias vezes a medição destes parâmetros, em especial no Dia Mundial da Saúde em que a FGV teve a iniciativa de fazer

um rastreio completamente gratuito a todos os utentes que estivessem interessados, e eu fiquei encarregue destes. Primeiramente questionava o utente sobre a toma de medicamentos e outros tipos de comportamentos que pudessem comprometer os resultados, como por exemplo o ato de fumar. De seguida realizei as medições, e após obter os resultados analisá-los. Não houve nenhum caso em que tivesse de fazer encaminhamento médico, apenas aludi alguns utentes que tinham de estar atentos ou até mesmo realizar novas medições noutra dia. É importante referir que no final do atendimento reforçava sempre que é fundamental ter uma alimentação equilibrada, a prática de exercício físico e hábitos de vida saudável.

O rastreio gratuito realizado na FGV no Dia Mundial de Saúde envolvia a avaliação dos parâmetros bioquímicos, fisiológicos, antropométricos e perímetro abdominal.

9.2 Determinação de parâmetros antropométricos

A determinação dos parâmetros antropométricos, peso, altura e cálculo do índice de massa corporal (IMC), é efetuada numa balança que se encontra na área de entrada da farmácia. No final da medição, é impresso um talão com os resultados obtidos. A balança é de fácil manuseamento, não havendo a necessidade de intervenção por parte de um profissional de saúde.

9.3 Administração de injetáveis

Os farmacêuticos da FGV com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos, administram vacinas, medicamentos injetáveis por via intramuscular e subcutânea no gabinete de atendimento personalizado.

Na FGV, não podendo ser eu a administrar injetáveis, tive a oportunidade de observar a administração das mesmas pelas pessoas competentes para o efeito. Alguns exemplos de injetáveis observados foram: a vacina da gripe, Lovenox® e Profenid®.

No início do estágio pensava que poderia administrar injetáveis por via intramuscular ou subcutânea devido às *skills* presentes no nosso plano curricular, mas só depois tomei conhecimento que seria necessário um curso reconhecido pela Ordem dos Farmacêuticos.

9.4 Serviço Farmacêutico ao Domicílio

A FGV presta um serviço de domicílio personalizado a utentes que por motivos de doença, incapacidade física, falta de meio de transporte ou outros impedimentos, não se

possam dirigir à farmácia. É um serviço que tem completo sentido na minha opinião, quando existem causas maiores como as referidas anteriormente, mas que apenas a FGV oferece gratuitamente no concelho de Viseu, destacando-se assim das restantes farmácias.

9.5 Serviço de Entrega ao Domicílio

O serviço de entrega ao domicílio, é realizado por profissionais habilitados sob a supervisão de um Farmacêutico responsável, estando de acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007, de 31 de agosto [1].

Todos os dias entre as 17h30 e as 19h, a FGV disponibiliza-se a entregar a medicação dos utentes ao domicílio, sendo um serviço totalmente gratuito para qualquer compra no concelho de Viseu.

Os pedidos podem ser de MSRM com apresentação ou envio da mesma, MNSRM, produtos de dermocosmética entre outros. Estes são feitos via telefone, e-mail ou através de um formulário disponível no site da farmácia. O pagamento é efetuado por transferência bancária ou em multibanco/numerário no ato da entrega.

No meu ponto de vista, este é outro ponto de destaque da FGV e que tal como o serviço farmacêutico ao domicílio é uma mais-valia, especialmente, para doentes com incapacidades de deslocação à farmácia referidos no ponto anterior.

9.6 Receção de Medicação Hospitalar

A FGV possui um acordo com os hospitais a nível nacional para receção de medicação hospitalar para utentes impossibilitados de se dirigirem ao hospital em questão para levantamento da mesma.

É um serviço procurado por utentes com patologias crónicas, submetidos a transplantes ou outras situações que necessitam periodicamente de medicação hospitalar.

O utente para usufruir deste serviço, tem de assinar um documento em que refere pretender levantar a sua medicação hospitalar na FGV. Aquando receção da medicação na farmácia, esta é verificada por um farmacêutico responsável e confirmada segundo uma lista enviada em anexo. Após receção, o hospital é avisado da receção desta e o utente é informado via telemóvel da chegada e disponibilidade de levantamento. No ato da dispensa, o utente assina um documento em como confirma o levantamento da medicação solicitada.

Durante o estágio, procedi várias vezes à arrumação da medicação no frigorífico por se tratarem quase sempre de medicamentos termolábeis, assim como tive a oportunidade de assistir à receção destas. A medicação hospitalar recebida na FGV era maioritariamente proveniente do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

9.7 Preparação Individualizada da Medicação (PIM)

A FGV dispõe em colaboração com outra farmácia do grupo BRfarma, a farmácia Moderna, o serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM). Esta tem como objetivo otimizar a adesão à terapêutica, principalmente em utentes idosos polimedicados sendo abrangente a mais grupos de utentes.

A PIM pode ser realizado através de um processo manual ou automatizado, e para medicação de uma semana, duas semanas ou um mês, sendo o mais habitual a medicação semanal. No grupo BRfarma, a medicação é organizada através de um processo automatizado com auxílio de um robot específico para o efeito, em saquetas devidamente identificadas com o nome do utente, toma, dia e hora em que devem ser administrados, reduzindo assim trocas e erros da medicação e um melhor seguimento farmacoterapêutico do doente.

Inicialmente é necessário avaliar a medicação de cada utente pois nem toda a medicação pode ser preparada através da PIM. São seleccionadas apenas formas farmacêuticas sólidas orais como: comprimidos; comprimidos de libertação modificada; comprimidos gastrorresistentes; comprimidos revestidos; cápsulas; drageias e cápsulas de libertação modificada.

Num dos dias tive a oportunidade de me deslocar a Castro Daire à Farmácia Moderna e presenciar e executar a PIM para vários utentes das farmácias do grupo BRfarma e instituições como lares. Na farmácia, há um espaço único e uma farmacêutica qualificada, dedicada somente a este serviço. A farmacêutica responsável, Dra. Cristiana Almeida, explicou-me todo o processo exemplificando também na prática. Com o seu auxílio e supervisão, comecei a preparação das PIM na JVM-ATDPS que possuía espaço para 576 *canisters* de fórmulas farmacêuticas inteiras e 2 *canisters* para metades, quando era necessário uma porção diferente destas eram usados os tabuleiros. Após obtenção das embalagens com a medicação, esta poderá ser conferida manualmente ou através de um programa ligado a uma máquina que confirma ao longo das embalagens se a medicação está certa ou não, recorrendo à sua base de dados e das características dos medicamentos, como por exemplo a sua forma, se tem alguma coisa escrita no medicamento, cor e tamanho. O nome da máquina de confirmação é Vizen JV-VD10 da

JVM, e este é um recurso muito importante pois diminui muito o tempo de confirmação por parte do farmacêutico de forma manual. O maior número de erros ocorre quando se trata de metades pois em vez de cair apenas uma metade, caem duas, sendo necessário retirar uma das metades, ou quando um medicamento se sobrepõe a outro e a Vizen não reconhece a existência de um dos medicamentos, sendo necessário depois confirmar estes aspetos manualmente.

Foi sem dúvida uma experiência muito interessante para mim e que não está ao alcance de qualquer estagiário devido a ser uma maquinaria muito cara e que nem todas as farmácias possuem. Dito isto achei um trabalho fora do comum e importante, mas pessoalmente não me imaginaria a realizar este trabalho diariamente, pois ao longo do tempo seria muito monótono e sem interação social.

9.8 Farmadrive

Através do parque de estacionamento coberto da farmácia, existe o serviço de Farmadrive através de um postigo. É um serviço direcionado ao atendimento dos utentes sem estes terem de sair do seu automóvel, principalmente útil para utentes com dificuldades de mobilidade, acompanhadas por crianças ou animais ou que não encontrem estacionamento no parque e nas proximidades. Este serviço é utilizado nos horários noturnos da farmácia, nos quais a partir das 24h o atendimento passa a ser feito exclusivamente através do Farmadrive, tanto a pessoas que se deslocam a pé como de automóvel.

9.9 Serviço de Cosmética e Aconselhamento Nutricional

O aconselhamento nutricional é feito uma vez por semana, com uma duração média de meia hora por utente. Estes são marcados previamente por telefone ou presencialmente e destinam-se aos utentes que pretendem alterar a sua alimentação para um estilo de vida mais saudável.

Os serviços de dermocosmética são realizados através de várias(os) conselheiras(os) das diferentes marcas de cosmética. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de presenciar serviços das marcas: Filorga®, Skinceuticals®, SVR®, NUXE® entre outras.

10. Contabilidade e Gestão Administrativa

Para o funcionamento correto e evolução da farmácia é necessário que exista uma gestão bem delineada da farmácia de modo que a sustentabilidade desta seja garantida. Para isso torna-se imperativo não só uma boa gestão do stock, saber quando comprar e a quem

comprar, ter em conta promoções e outros fatores, mas também a gestão de recursos humanos. Os colaboradores da farmácia têm de ser geridos de modo que se sintam valorizados e imprescindíveis na atividade diária da farmácia. Esta gestão de recursos humanos é de extrema relevância, visto que havendo um bom ambiente dentro da equipa, tudo o resta se torna mais fácil.

10.1 Processamento do Receituário e Faturação Mensal

A farmácia, mensalmente, efetua o processamento do receituário, detalhadamente, antes de estas serem enviadas para o Centro de Conferência e Monitorização do SNS e para a ANF, uma vez que a maior parte dos MSRM são comparticipados pelo Estado e/ou por outras entidades.

As receitas manuais e REM são sujeitas a um de processo de conferência aquando do atendimento com o objetivo de detetar eventuais erros referidos anteriormente que possam ter ocorrido, assim como verificar se esta se encontra em condições ou não de ser dispensada.

Após a dispensa dos medicamentos, as receitas são datadas e assinadas pelo profissional que dispensou a medicação e posteriormente são guardadas numa gaveta própria, organizadas segundo o organismo participante. Seguidamente, um(a) dos(as) farmacêuticos(as) realiza a primeira conferência, havendo uma segunda conferência por um(a) farmacêutico(a) diferente da realizada anteriormente.

As receitas após enviadas são conferidas pelas entidades responsáveis. O Centro de Conferência de Faturas emite e envia à farmácia um comprovativo da receção e o valor relativo às comparticipações do Estado é entregue através da ANF às farmácias. Ainda assim, se foram observadas anomalias e incoerências nas receitas, depois de terem sido enviadas, estas são devolvidas à farmácia anexadas a um documento com o motivo da devolução, a fim de serem corrigidas num máximo de 60 dias. Caso não seja possível, o valor da comparticipação é perdido e o prejuízo suportado pela farmácia.

No decorrer do estágio, detetei e cometi alguns erros a nível do receituário. Durante as fases de atendimento reparei em receitas fora do prazo de validade, que ultrapassavam o número de embalagens, ausências de assinaturas do médico prescriptor ou das entidades responsáveis, MSRM juntamente com medicamentos psicotrópicos, tendo o doente que optar por uma delas entre outras situações. O meu erro baseou-se na dispensa de uma caixa de comprimidos que eu julgava ser a de menor quantidade disponível no mercado quando afinal não era.

10.2 Gestão da Documentação Relativa a MEP e Benzodiazepinas

No caso dos MEP e das benzodiazepinas, é necessário o envio da informação ao INFARMED relativamente às entradas e saídas de stock e dispensa destes medicamentos.

Relativamente às benzodiazepinas a documentação é enviada anualmente, já os MEP e cópias das receitas manuais dispensadas, realizam-se mensalmente, com o envio de um mapa de balanço onde constam todas as movimentações efetuadas.

11. Conclusão

O curso de Ciências Farmacêuticas vai muito além de apenas 5 anos de aprendizagem. Como os professores dizem “agora é que começa o verdadeiro trabalho de aprendizagem” e a verdade é que notei muito isso no estágio em farmácia comunitária. O curso de Ciências Farmacêuticas dá-nos o conhecimento, as “ferramentas” para pôr em prática tudo aquilo que aprendemos, mas é necessário um interesse próprio e de autoaprendizagem para superar os desafios do dia-a-dia e para nos mantermos atualizados, pois cada caso é um caso e a sociedade em que vivemos exige padrões cada vez mais elevados de qualidade.

Na FGV deparei-me com um ritmo de trabalho alucinante e bastante exigente, porém com a ajuda de toda a equipa da farmácia tornou-se um trabalho mais leve e simples. Foi uma experiência completamente nova para mim. Não queria ficar na minha terra, pois queria algo mais desafiante e enriquecedor, então decidi deslocar-me para Viseu, mesmo não conhecendo quase ninguém na cidade. Tive a oportunidade de trabalhar com uma equipa incrível que facilitou todo o processo e só tenho a agradecer-lhes por isso.

Gostaria de deixar um agradecimento do fundo do coração a toda a equipa da Farmácia Grão Vasco pela confiança depositada em mim ao longo do estágio, sobretudo à minha orientadora de estágio, Dra. Bruna Lopes, pela disponibilidade em ensinar-me, integrar-me e, algo que gostei e aprendi muito, pelas perguntas sobre casos hipotéticos que me ajudaram muito nos momentos de atendimento. Agradecer também ao Dr. Luís Miguel não só por todos os momentos de aprendizagem, mas também por me encorajar a superar não só a mim, mas também aos meus colegas estagiários.

Por fim, lembro-me de dizer que farmácia comunitária era uma área pela qual não tinha muito interesse para o meu futuro. No entanto, com a experiência incrível que tive com a fantástica equipa da FGV, pela confiança depositada em mim pelos utentes e pelo sentimento de ajudar o próximo, rapidamente mudei de opinião. Adorei a experiência de

trabalhar enquanto estagiário numa farmácia comunitária e não poderia estar mais grato por ter tido esta oportunidade, já que de outra forma não a veria como escolha para o meu futuro.

12. Referências Bibliográficas

- [1] “Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/307-2007-641148> (accessed Sep. 15, 2022).
- [2] “Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho do Ministério da Saúde. Diário da República, n.º 145, Série II de 2014-07-30.” https://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-C5_Delib_1502_2014_VF.pdf (accessed Sep. 15, 2022).
- [3] “Decreto-Lei n.º 58/2016 de 29 de agosto do Trabalho, Solidariedade e Segurança Social. Diário da República n.º 165/2016, Série I de 2016-08-29.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/58-2016-75216373> (accessed Sep. 15, 2022).
- [4] “Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro do Ministério da Saúde - INFARMED I.P. Diário da República n.º 303/2004, Série II de 2004-12-29.” <https://dre.pt/dre/detalhe/deliberacao/1500-2004-3185393> (accessed Sep. 15, 2022).
- [5] “Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 167/2006, Série I de 2006-08-30.” https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f (accessed Sep. 15, 2022).
- [6] “Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27.” <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/224-2015-69879391> (accessed Sep. 15, 2022).
- [7] “Decreto-Lei n.º 48-A/2010 de 13 de Maio do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 93/2010, 10 Suplemento, Série I de 2010-05-13.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/48-a-2010-227779> (accessed Sep. 15, 2022).
- [8] “Despacho n.º 17690/2007 de 23 de Julho do Ministério da Saúde - Gabinete do Ministro. Diário da República n.º 154/2007, Série II de 2007-08-10.” <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/17690-2007-3189825> (accessed Sep. 15, 2022).
- [9] “Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho do Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A de 2003-06-28.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/136-2003-693251> (accessed Sep. 15, 2022).
- [10] “Decreto-Lei n.º 148/2008 de 29 de Julho do Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Diário da República n.º 145/2008, Série I de 2008-07-29.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/148-2008-454810> (accessed Sep. 15, 2022).
- [11] “Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de junho do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 115/2009, Série I de 2009-06-17.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/145-2009-494558> (accessed Sep. 15, 2022).
- [12] “Decreto-Lei n.º 95/2004 de 22 de abril do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 95/2004, Série I-A de 2004-04-22.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/95-2004-223251> (accessed Sep. 15, 2022).
- [13] “Portaria n.º 769/2004 de 1 de julho do Ministérios da Economia e da Saúde. Diário da República n.º 153/2004, Série I-B de 2004-07-01.” https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/769-2004-517633?_ts=1660262400034 (accessed Sep. 15, 2022).

Capítulo III

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O estágio curricular do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior, para além do estágio em farmácia comunitária, oferece-nos a possibilidade de realizar um segundo estágio em Farmácia Hospitalar, o qual me suscitou interesse. O estágio decorreu nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Teotónio (HST), integrado no Centro Hospitalar Tondela-Viseu, entre o período de 1 de maio a 17 de junho de 2022 orientado pela Dra. Susana Carvalho.

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) constituem uma estrutura importante dos cuidados de saúde fornecidos em meio hospitalar, assegurada obrigatoriamente por um farmacêutico hospitalar como Diretor(a) Técnico(a) (DT). Os SFH segundo o Decreto-Lei nº 44204, de 2 de fevereiro, são um dos departamentos com autonomia técnica e científica sujeitos à orientação geral dos Órgãos de Administração dos Hospitais, que asseguram a aquisição e boa gestão dos medicamentos, a sua preparação e distribuição pelos diferentes serviços, garantindo o uso correto e racional do medicamento [1].

Os SFH têm várias funções mantendo como missão principal, assegurar o conjunto de atividades farmacêuticas, garantindo a terapêutica medicamentosa aos doentes, com a máxima qualidade, segurança e eficácia através de um correto aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos e outros produtos de saúde, à análise de matérias primas, à produção de medicamentos, a participação nos ensaios clínicos, participação em Comissões Técnicas Hospitalares e aquisição de conhecimento através de ações de formação.

Todas as atividades realizadas ao longo deste período de estágio, permitiram conhecer os deveres de um farmacêutico e da sua equipa nas diferentes áreas de intervenção em contexto hospitalar, desenvolver novas capacidades técnico-científicas e observar em termos práticos o que lecionei durante o meu percurso no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

2. Organização e Estrutura dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

2.1 Caracterização do Centro Hospitalar Tondela-Viseu, E.P.E

Constituído em 2011, o Centro Hospitalar Tondela-Viseu (CHTV) integra dois centros de cuidados de saúde através do Decreto-Lei nº 30/2011, de 2 de março após fusão do Hospital de São Teotónio E.P.E, em Viseu, com o Hospital Cândido de Figueiredo em Tondela [2].

O CHTV tem como unidade central o HST que é responsável pela prestação de cuidados hospitalares a aproximadamente 500.000 pessoas, possuindo cerca de 636 camas e 40 berços à sua disposição. O HST encontra-se em funcionamento 24 horas por dia, 7 dias por semana [3].

Durante o meu estágio ocorria a expansão da área hospital, da urgência geral, de forma a responder às necessidades da população, reduzindo os tempos de espera.

2.2 Localização dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares do HST estão localizados no primeiro piso, permitindo um fácil acesso aos doentes bem como a receção de encomendas e a cedência de medicamentos e produtos farmacêuticos. A entrada da Farmácia Hospitalar, encontra-se devidamente identificada, sendo esta de fácil acesso, tanto pelo interior do hospital como pela zona do cais e armazém.

2.3 Período de Funcionamento dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares

Os SFH do HST funcionam 24 horas por dia, 7 dias por semana de forma a responder a todas as necessidades dos serviços. Existem serviços que têm um horário mais reduzido como é o caso do regime de ambulatório para cedência de medicação que funciona das 9-18h, de 2ª a 6ª feira. Nos restantes setores para além do horário de funcionamento normal, fica apenas um farmacêutico e um técnico de diagnóstico e terapêutica das 18-24h em presença física e após as 24h apenas um farmacêutico de prevenção.

2.4 Espaço Físico do Serviços Farmacêuticos Hospitalares

A área dos SFH do HST compreende vários setores, todas elas reservadas apenas aos profissionais de saúde que operam no serviço com exceção do ambulatório.

Nas áreas reservadas temos a sala de distribuição tradicional onde são realizadas várias tarefas diariamente pelos Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT) supervisionadas por farmacêuticos de forma que toda a medicação siga os diferentes circuitos de distribuição. Um gabinete para a DT exercer as suas funções assim como outros gabinetes para os vários farmacêuticos organizados pelos diversos setores e assistentes técnicos que auxiliam as atividades de administrativas dos SFH. Existe ainda um armazém de medicamentos e produtos farmacêuticos, um cofre onde são armazenados os psicotrópicos e estupefacientes, uma câmara frigorífica para os medicamentos e substâncias termolábeis, um cais de descarga de mercadorias, sala de receção de encomendas, sala de reembalagem, sala de Distribuição Tradicional, uma sala de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), ambulatório, sala de reuniões, sala de ensaios clínicos, sala de refeições e vestuários para os profissionais dos SFH.

A validação da prescrição realiza-se em duas salas, uma para a validação dos serviços do HST e outra reservada à validação dos protocolos dos tratamentos oncológicos.

Para a manipulação de preparações estéreis e não estéreis existem três áreas. Uma das áreas, um laboratório de preparação de Formas Farmacêuticas Não Estéreis, e outras duas para a preparação de Formas Farmacêuticas Estéreis, com uma Câmara de Fluxo Laminar Horizontal e outra com uma Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV). Ambas possuem quatro salas, a antecâmara, a sala limpa onde se encontram as Câmaras de Fluxo Laminar e duas delas comuns, a sala de registos e a sala cinzenta.

Os fármacos de ensaios clínicos são guardados na sala dos ensaios clínicos, juntamente com os documentos referentes a estes.

2.5 Recursos Humanos

Os SFH do HST são constituídos por uma vasta equipa constituída por 15 farmacêuticos, 18 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, 3 assistentes técnicos (AT) e 8 assistentes operacionais coordenada pela DT, Dra. Maria Helena Martins, onde cada um tem um papel fundamental no funcionamento dos SFH.

2.6 Sistema Informático

O setor de aquisição e logística dos SFH do CHTV utiliza o Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento, tendo como função a seleção, aquisição, receção, distribuição e armazenamento de produtos farmacêuticos. Destaco ainda a funcionalidade do sistema que permite visualizar a informação dos doentes por todos os

profissionais de saúde com acesso permitido do CHTV, monitorizando assim o perfil terapêutico do doente, possibilitando assim um melhor acompanhamento da terapêutica, uma diminuição do risco de interações medicamentosas e de erros relacionados com a medicação, aumentando a segurança do doente.

3. Circuito do Medicamento nos SFH do HST

3.1 Aprovisionamento

De forma a garantir o acesso de medicamentos a todos os doentes do HST, é fundamental os SFH executarem uma seleção racional de medicamentos e dispositivos médicos economicamente favoráveis, garantindo uma terapêutica eficaz bem como o uso racional destes. Para isso existe uma forte interligação entre os SFH e o Serviço de Aprovisionamento e Logística.

O aprovisionamento requer uma boa gestão de stocks, conhecimento dos medicamentos presentes no mercado nacional, assim como possíveis alternativas terapêuticas e medicamentos requerentes de autorização de utilização excecional, previsões de consumos, controlo dos prazos de validade e condições de armazenamento. Quando há necessidade de introduzir novas terapêuticas, é necessária a realização de um pedido de introdução à Comissão de Farmácia e Terapêutica, a qual emite um parecer tendo em consideração o benefício terapêutico do fármaco a introduzir comparativamente aos que já existem na instituição [4], [5].

Existem vários processos de compra consoante o medicamento em causa e o seu custo, podendo ser por concursos públicos, concursos limitados, consulta prévia e ajustes diretos.

A aquisição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos passa sempre por várias fases:

- A elaboração das previsões de consumo anual para o ano seguinte realizadas em setembro, por parte dos SFH;
- O SAL em conjunto com o SFH elaboram o caderno de encargos e procede-se à abertura dos diferentes processos de compra;
- Os SFH e o SAL analisam as respostas aos diferentes processos de compra tendo em conta o preço, quantidades, tipo de apresentação, qualidade do fornecedor e prazos de entrega;

- Depois da análise, as propostas de adjudicação final que excedam um determinado valor económico são enviadas ao Conselho de Administração para serem aprovadas;
- Após aprovação, os diferentes concursos são lançados no sistema informático SGICM;
- Procede-se à elaboração da nota de encomenda quando necessário, esta indica sempre o concurso a que pertence aquele medicamento.

Sempre que necessário, são efetuadas compras esporádicas ao fornecedor habitual contratado pelo hospital.

3.2 Receção e Conferência de Produtos Farmacêuticos

Após a requisição dos produtos farmacêuticos, estes dão entrada nos SFH pela zona do cais, um AT realiza a conferência dos mesmos e de seguida transporta-os para os SFH. Nos SFH, um TSDT inicia a receção da encomenda informaticamente, conferindo qualitativamente e quantitativamente todos os produtos como as dosagens, condições de embalagem, lotes e prazos de validade. O gabinete onde se realiza a conferência, contém *dossiers* referentes às receções.

Este processo é igual para todos os produtos, com exceção de alguns produtos farmacêuticos, como os hemoderivados, benzodiazepinas, psicotrópicos e estupefacientes. No caso dos hemoderivados é necessário, um boletim de análises e dados de segurança e um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) próprio destes.

Por sua vez, os estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas, estes têm de estar acompanhados pelo anexo VII segundo a Portaria nº 981/98, de 8 de junho, um impresso da Imprensa Nacional da Casa da Moeda (INCM), e a receção da encomenda é feita unicamente pelo farmacêutico [6].

No caso dos medicamentos citotóxicos é necessário uma receção e armazenamento temporário de forma isolada aos restantes medicamentos de forma a verificar se não ocorreu nenhum derrame ou quebra durante o seu transporte. Importante referir que o kit de derrame de citotóxicos deve encontrar-se obrigatoriamente nesta área de receção dos SFH.

Pela minha passagem por esta secção tive a oportunidade de acompanhar a execução da tarefa supramencionada, sob a supervisão de uma farmacêutica com a presença de um TSDT, o que me permitiu adquirir uma noção geral de todo o processo, bem como todos

os procedimentos a adotar conforme o tipo de produtos farmacêuticos e suas exigências de conservação. Após o processo de receção, observei a arrumação dos mesmos consoante as exigências dos produtos farmacêuticos.

3.3 Armazenamento dos Produtos Farmacêuticos

Após a receção dos produtos farmacêuticos, deve-se proceder ao armazenamento destes. Os SFH do HST, tem ao seu dispor diversos locais de armazenamento estrategicamente situados, de forma a facilitar a distribuição e dispensa dos produtos farmacêuticos. Possuem um armazém central, um armazém de dose unitária, armazém de ambulatório, armazém de citotóxicos e uma arca frigorífica sendo o armazém de medicamentos termolábeis.

Comum a todos eles, os produtos farmacêuticos estão distribuídos de forma alfabética de substância ativa e dosagem, seguindo sempre a ordem de validade *First Expired First Out* (FEFO). Alguns medicamentos encontram-se especialmente rotulados, sendo o caso dos medicamentos *Look-Alike, Sound-Alike* (LASA) como o Alopurinol e o Haloperidol e os Medicamentos de Alto Risco (MARS) como o Rituximab.

No armazém central para além dos produtos encomendados em grandes quantidades, podemos encontrar todo o material referente a reagentes, pensos, soluções oftálmicas, soluções antissépticas, alimentação parentérica e infantil, entre outros, estes encontram-se separados em prateleiras por tipo de produto e distribuídos por ordem alfabética.

Os fármacos citotóxicos encontram-se armazenados no armazém de citotóxicos devidamente identificados em dois armários. Os fármacos citotóxicos termolábeis possuem uma área reservada a estes, devidamente identificada e separada dos outros medicamentos termolábeis na arca frigorífica.

Referente aos medicamentos termolábeis, nomeadamente a vacinas, colírios, imunoglobulinas e hemoderivados, estes encontram-se maioritariamente armazenados na arca frigorífica sendo que alguns por questões de logística encontram-se em dois frigoríficos na zona de ambulatório. Estes frigoríficos incluindo a arca frigorífica encontram-se a temperaturas de 2 °C a 8 °C, sob um sistema de controlo de refrigeração, em que qual seja a situação que haja uma variação brusca dos valores emite um alerta sonoro.

Numa das salas dos SFH do HST, encontramos dois cofres com fechadura de segurança devidamente identificados, destinados ao armazenamento de medicamentos

psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas assim como a documentação referente a estes.

Externamente à área da Farmácia, na zona do cais, encontram-se os gases medicinais como o oxigénio e dióxido de carbono devidamente separados por tipo de gás. As garrafas de gás medicinal vazias encontram-se separadas das cheias, numa sala própria para o efeito nos SFH [7].

Num dos dias do estágio, presenciei uma formação por parte da equipa dos SFH do HST referente aos protocolos de citotóxicos, ao kit de derrame e como agir caso haja um derrame. Falou-se ainda das regras de rotulagem e especiais atenções alusivas aos medicamentos LASA e MARS, que devemos ter em conta.

3.4 Controlo de Stocks e Prazos de Validade

O stock físico é controlado regularmente comparando o número fornecido pela aplicação informática e a contagem dos produtos semanalmente por parte de dois TSDT'S responsáveis. No caso de haver alguma discrepância do stock, este é informado e devidamente corrigido. Os medicamentos estupefacientes, psicotrópicos e citotóxicos são especialmente conferidos através de um controlo rigoroso.

Para controlar os prazos de validade é possível aceder a uma lista informatizada, onde constam os medicamentos em que a validade está prestes a expirar. Após a confirmação da existência destes medicamentos, estes são separados. Caso não sejam dispensados, o TSDT da receção contacta os fornecedores para um possível acordo de troca direta ou nota de crédito do medicamento. Não se conseguindo chegar a um acordo com os fornecedores, os medicamentos deverão ser destruídos por uma entidade especializada nesta área contratada pelo hospital e inutilizados informaticamente.

4. Distribuição

Os SFH do HST, possuem vários tipos de sistemas de distribuição de produtos farmacêuticos, sendo uma área que requer uma comunicação assertiva por parte dos profissionais de saúde de forma a garantir a minimização de erros e assegurar uma distribuição racional dos produtos farmacêuticos.

O farmacêutico exerce um papel fundamental nesta área analisando as prescrições e requisições de cada serviço, de forma a minimizar perdas, ajustar doses e adaptar a medicação e produtos farmacêuticos ao stock disponível e ainda conferir todo o processo antes do medicamento ser enviado para cada serviço.

Os sistemas de distribuição que o HST apresenta são: o sistema de distribuição tradicional; distribuição individual diária em dose unitária recorrendo ao Kardex® e FDS®; distribuição por reposição de níveis de stock; distribuição em ambulatório e preparação Individualizada de Medicação (PIM).

4.1 Sistema de Distribuição Tradicional ou Clássica

O sistema de distribuição tradicional está encarregue de repor os produtos farmacêuticos dos diferentes serviços clínicos e/ou unidades de internamento através de uma solicitação aos SFH, normalmente por parte dos enfermeiros chefes de cada serviço. Uma vez por semana, o enfermeiro chefe ou alguém responsável para o efeito, requer uma reposição de stocks aos SFH, que é analisada e um TSDT prepara a medicação solicitados.

Após a preparação dos diversos pedidos, um assistente operacional do respetivo serviço, pode vir buscar o pedido à farmácia no dia e no horário previamente agendado.

Este sistema de reposição de stock permite que sejam disponibilizadas as quantidades semanais necessárias de medicamentos, diminuindo o número de solicitações à farmácia, uma forma de otimizar o tempo dos farmacêuticos a outras tarefas, TSDT's e da equipa de Enfermagem.

Durante o período de estágio, auxiliei no processo de preparação de pedidos de reposição de stock dos diversos serviços, procedendo à reposição de soros, desinfetantes e antissépticos, xaropes, pensos, pomadas, cremes e diversos medicamentos de uso geral.

4.2 Sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

O sistema de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU) corresponde à distribuição diária de medicamentos por doente em doses unitárias para um período de 24 horas. Este permite um aumento da segurança no circuito do medicamento, minimizando erros de medicação, conhecer melhor o perfil farmacoterapêutico do doente e reduzir o risco de interações e de custos.

O processo inicia-se através de uma prescrição on-line por parte do Médico e validada pelo farmacêutico que verifica a dosagem, frequência, forma farmacêutica, via de administração, incompatibilidades e interações do perfil farmacoterapêutico do doente. Caso haja alguma questão relacionada a esta, o farmacêutico contacta com o médico prescriptor de forma a resolver a situação.

De seguida, são elaborados mapas gerais por serviço. Até à hora da distribuição, são recebidas possíveis alterações da medicação e as altas de alguns doentes internados, o farmacêutico, processa as devidas alterações necessárias enquanto os TSDT's preparam individualmente a medicação nas gavetas individualizadas por doente e serviço para posterior envio.

Os pedidos urgentes, são também realizados por este sistema de distribuição, preparados pelos farmacêuticos e TSDT's e são entregues pelos assistentes operacionais dos SFH em horários pré-estabelecidos. Fora dos horários estabelecidos, torna-se responsabilidade dos serviços clínicos requisitantes o levantamento do pedido.

Referente aos medicamentos não administrados, estes vêm nas gavetas devolvidas aos SFH, são contabilizados e revertidos informaticamente no perfil do doente ou serviço correspondente.

Durante o meu estágio, auxiliei na conferência e preparação da medicação transportada para os diferentes serviços clínicos, bem como pude observar a validação das prescrições médicas e preparação das gavetas de DIDDU.

4.3 Sistema de Distribuição Semiautomática através do *Kardex*® e do *Fast Dispensing System*®

O *Kardex*®, é um dispositivo rotativo vertical semiautomático e informatizado de dispensa de medicamentos disponível no HST, este permite o armazenamento e distribuição de medicamentos através de inúmeras gavetas, cada qual contém um medicamento diferente, sendo repostas mediante as necessidades.

O sistema de distribuição *Fast Dispensing System*® (FDS), tal como *Kardex*®, permite uma maior rapidez e segurança na preparação da DIDDU, permitindo a embalagem de medicamentos em unidose através da informação recebida do *software* da farmácia para cada doente.

A distribuição dos medicamentos é diária para um período de 24 horas, com exceção de sábado onde a utilização do *Kardex*® e do FDS se torna maior devido à necessidade de preparação de medicação para um período de 48 horas. A distinção da medicação por doente é feita utilizando gavetas individuais de uma cassette identificada com a enfermaria, cama, nome do doente e o número do processo. Estes sistemas de distribuição são da responsabilidade dos profissionais encarregues da DIDDU.

4.4 Sistema por Reposição de Stocks Nivelados

O sistema por reposição de stocks nivelados baseia-se na existência de um stock fixo de medicamentos, gasto em cada serviço semanalmente, como o Bloco Operatório, Urgência Geral e a Ginecologia/Obstetrícia. Este stock é gerido pelo farmacêutico nos SFH, realizando um perfil de stocks de medicamentos e produtos farmacêuticos que são gastos em cada serviço semanalmente. É estabelecido um stock mínimo e máximo que deve ser cumprido nas gavetas de cada serviço, nestas é verificado o conteúdo e o prazo de validade dos medicamentos sendo repostas as quantidades em falta para completar o stock definido.

Durante o meu estágio, presenciei a preparação das gavetas de alguns dos serviços e fui ao serviço de Obstetrícia, onde requeriam um aumento dos stocks mínimos de gel de ecografia devido à maior necessidade deste causado pelo um aumento no número de grávidas.

4.5 Sistema de Distribuição de Medicamentos a Doentes em Ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório aproxima o farmacêutico dos doentes, assegurando a adesão à terapêutica e a possibilidade de detetar os possíveis efeitos adversos ou interações medicamentosas que possam existir. É um sistema de dispensa gratuita de medicamentos a doentes seguidos no HST provenientes das consultas externas, serviço de internamento no momento da alta médica, hospital de dia e ainda a doentes com medicamentos biológicos de outras instituições de saúde ou consultórios privados.

Os medicamentos dispensados são destinados a patologias específicas, legisladas ou previamente autorizadas pelo Diretor Clínico como insuficiência renal crónica, infeção HIV, esclerose lateral amiotrófica, doença de Crohn, esclerose múltipla, hepatite B e C, entre outras.

No caso de se tratar de novos fármacos introduzido na terapêutica dos doentes em regime de ambulatório, estes são autorizados pelo Diretor Clínico e é assinado um termo de responsabilidade emitido pela GLINTT® pelo doente ao iniciar o novo tratamento.

O farmacêutico no processo de dispensa dos medicamentos deve validar a prescrição médica informatizada tendo em conta a identificação do doente, a dose da substância ativa, a quantidade e o lote. No caso de não ser o doente a levantar a medicação, este deve apresentar sempre o cartão de cidadão. Na dispensa da medicação o farmacêutico deve

explicar quanto à sua administração, alertar para possíveis efeitos secundários e esclarecer qualquer dúvida dos doentes ou responsáveis deste.

Os farmacêuticos responsáveis do ambulatório, ainda têm a função de realizar a farmacovigilância dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional, aquando levantamento desta medicação o doente é questionado sobre possíveis reações adversas descritas e outras que não estejam no Resumo das Características do Medicamento (RCM).

A medicação é cedida para um mês de tratamento e informado que deverá levantar mensalmente até à data da próxima consulta, com exceção de doentes com terapia de HIV ou que residam a mais de 25 Km do hospital, podendo ser fornecida medicação para três meses como legislado, sendo que alguns doentes possuem autorização da direção clínica por residirem excecionalmente longe, ou se ausentarem do país durante um certo período.

Ao longo do decorrer do estágio, tive a oportunidade de acompanhar a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório, tendo sido um dos setores no qual estive mais tempo a exercer e que destaco no meu estágio pelo facto de me proporcionar um contacto e interação com o doente e também poder observar o aconselhamento prestado à correta utilização do medicamento. Além disso, permitiu-me conhecer os vários medicamentos de dispensa exclusiva hospitalar comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS) e destinados ao tratamento de patologias especiais que requerem uma atenção especial por parte dos profissionais especializados.

5. Medicamentos Sujeitos a Controlo Especial

Alguns medicamentos possuem um circuito especial de distribuição, pois são sujeitos a uma legislação específica e requerem um controlo mais rigoroso ao longo do seu circuito por parte dos farmacêuticos, como os hemoderivados e os estupefacientes e psicotrópicos. De importante referir, que todos os registos devem ser guardados por um período de pelo menos cinco anos, no caso de se tratar de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, e de pelo menos cinquenta anos, no caso dos hemoderivados.

5.1 Psicotrópicos, Estupefacientes e Benzodiazepinas

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos apesar dos seus benefícios em diversas situações clínicas, como em doenças psiquiátricas e como analgésicos, podem apresentar riscos de habituação e dependência assim como o seu uso abusivo em contexto extra-

hospitalar, sendo por isso necessário o controlo rigoroso destas substâncias para que sejam empregues de acordo com as indicações médicas e no âmbito clínico de acordo com a Portaria nº 981/98, de 8 de junho. Estes medicamentos estão armazenados num cofre como já descrito anteriormente, onde tive a oportunidade de observar o registo de movimentos de entrada e saídas dos mesmos efetuadas pelos farmacêuticos e TSDT [6].

Semanalmente, procede-se à conferência de *stocks* destes medicamentos, esta deve ser realizada por um farmacêutico e um TSDT. Caso não esteja em conformidade, há uma recontagem para despistar possíveis erros, se este persistir é efetuada uma análise detalhada de todas as dispensas do fármaco em questão através dos modelos próprios do hospital para estes grupos de fármacos.

Trimestralmente, é enviado ao INFARMED, uma relação dos registos informáticos de todos os medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, bem como das benzodiazepinas utilizados em tratamentos médicos e todos os movimentos dos mesmos do HST.

5.2 Hemoderivados

Os medicamentos hemoderivados como medicamentos derivados do plasma, necessitam de um controlo rigoroso devido ao perigo biológico associado. A sua requisição, distribuição e administração seguem um circuito próprio regulado pelo Despacho nº 1051/2000, de 14 de setembro [8].

Todos os movimentos deste tipo de medicamentos são registados num impresso próprio denominado de Modelo nº1804 da INCM, constituído por duas vias, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”.

Na presença deste impresso, o farmacêutico deve sempre conferir o nome do doente e o respetivo número de processo, confirmar o nome da substância ativa, dose, forma farmacêutica e a respetiva justificação clínica.

Após validação, no registo de distribuição, é necessário registar o hemoderivado dispensado, quantidade, lote, laboratório e o respetivo CAUL. De seguida, cada medicamento fornecido ao doente deve ser devidamente etiquetado com o nome do doente, serviço clínico e número do processo. No ato da entrega da medicação ao assistente operacional, este deve assinar no impresso da requisição, datar e usar o número mecanográfico.

Posteriormente à dispensa, a “Via Farmácia” é arquivada pelo farmacêutico responsável, enquanto, a “Via Serviço” segue junto com a respetiva medicação. Caso a administração

do medicamento não ocorra no prazo de 24 horas, estes devem ser obrigatoriamente devolvidos aos SFH.

No meu período de estágio, pude entrar em contacto com este tipo de medicamentos e o Modelo nº1804 da INCM, assim como etiquetar alguns hemoderivados como a albumina e fibrinogénio.

6. Preparação e Controlo de Produtos Farmacêuticos Estéreis

6.1 Preparação de Fármacos Citotóxicos

Os SFH do HST manipulam diariamente dezenas de citotóxicos destinados a serem administrados por via parentérica de forma a diminuir ou inibir a divisão celular neoplásica. Estes fármacos citotóxicos, geralmente não são seletivos, sendo altamente tóxicos pois atingem as células com divisão celular mais rápida, tendo efeito não só nas células malignas como nas estruturas normais do organismo que se renovam constantemente, como por exemplo a medula óssea e a mucosa do tubo digestivo.

Estes medicamentos por serem estéreis e devido ao seu risco de toxicidade para o operador, têm de ser manipulados em áreas particularizadas de forma a garantir a qualidade e segurança dos mesmos.

Na Unidade Centralizada de Preparação de Citotóxicos (UCPC), diariamente, os farmacêuticos verificam os agendamentos e procedem à validação das prescrições e emissão das respetivas etiquetas em duplicado onde consta o rótulo de cada medicamento a ser preparado. No rótulo consta o nome do doente, o serviço, a data de administração, o medicamento, dose total, o volume correspondente, a solução e o volume de diluição, o volume final e o número mecanográfico do farmacêutico responsável.

A prescrição é feita de acordo com os protocolos de terapêutica antineoplásica os quais se regem por *guidelines* nacionais e internacionais para a patologia em questão. A posologia estabelecida para cada citotóxico é definida em função da superfície corporal do doente e/ou peso e de eventuais reduções de dose específicas de determinado doente. Após cerca de 80% das prescrições previstas estarem validadas, inicia-se a preparação destas. A preparação das formas farmacêuticas estéreis é planificada de modo a evitar contaminações, pelo que primeiro se preparam os medicamentos biológicos como os anticorpos monoclonais, depois dando prioridade aos tratamentos com tempo de administração mais longo e de seguida os restantes citotóxicos. Os tratamentos no HST

são preparados por fármaco, e não por doente, numa CFLV pelos TSDT's sob supervisão do farmacêutico.

Os TSDT's equipam-se, de acordo com as Instruções de Trabalho- Vestuário e Desinfecção na Manipulação de Medicamentos Estéreis Cytotóxicos do CHTV, com vestuário protetor, luvas, óculos, touca, máscara de proteção, sapatos ou proteção de sapatos.

Para a sala asséptica, entram dois TSDT's responsáveis, o manipulador e o ajudante que podem alternar entre si sempre sob supervisão farmacêutica. TSDT's que já tenham feito tratamento de quimioterapia, pessoas alérgicas a estes fármacos, grávidas ou mães a amamentar não podem preparar citotóxicos.

A preparação destes fármacos consiste essencialmente na reconstituição de liofilizados, aspiração de soluções prontas aquosas ou oleosas e na adição do citotóxico a um soro de perfusão. Após a preparação e validação pelo farmacêutico, as preparações são seladas e colocadas no carro de transporte próprio para o Hospital de Dia-Oncologia Médica.

No fim da sessão de trabalho, regista-se o número de preparações, o tempo de exposição dos TSDT's e as quantidades de fármacos e reagentes usados.

Todo o material utilizado no decorrer da preparação de citotóxicos, é acondicionado num contentor apropriado sendo que os resíduos tóxicos são encaminhados para o circuito de incineração. Caso ocorra um derrame, queda ou contacto acidental com o citotóxico, são seguidas as regras previstas na Instrução de Trabalho.

De forma a manter toda a área de citotóxicos livre de possíveis contaminações, é realizado um controlo microbiológico todas as segundas-feiras, no interior e exterior da câmara. Diariamente são registados os valores de humidade, pressão e temperatura destas áreas.

Durante o período de estágio, tive a oportunidade de observar através de um vidro lateral da CFLV a preparação de vários citotóxicos injetáveis e contactar com diversos protocolos de tratamento oncológico.

6.2 Manipulação de Preparações Não Estéreis

A preparação de formas farmacêuticas não estéreis nos SFH do HST, regulado pelo Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de abril, realiza-se numa sala isolada devidamente preparada e equipada com todo o material necessário incluindo matérias primas e excipientes para este tipo de formulações [12].

O processo inicia-se com uma prescrição ou requisição interna escrita recepcionada pelo Farmacêutico, em que este emite a ficha de preparação do manipulado e o rótulo em duplicado. A ficha de preparação está normalmente padronizada e informatizada sendo necessário apenas preencher o lote, prazo de validade, o laboratório e as quantidades de matérias primas utilizadas. Previamente à manipulação, o TSDT deve equipar-se com bata, luvas, touca e máscara para evitar possíveis contaminações na preparação. O farmacêutico responsável verifica as condições de assepsia do laboratório, todos os materiais e matérias-primas necessárias para a preparação, preenche a respectiva ficha técnica de preparação e supervisiona a preparação.

Posteriormente à sua preparação, estes são rotulados com nome do fármaco, via de administração, posologia, validade, lote, condições de conservação, doente (se aplicável). Por fim, os manipulados são aprovados ou rejeitados conforme características organoléticas e todo o material utilizado lavado e desinfetado.

A observação da realização de manipulados, mais em concreto da solução de nistatina composta e a pomada de vaselina salicilada 5 %, foram uma das tarefas realizadas durante o meu período de estágio.

6.3 Reembalagem em Dose Unitária

O processo de reembalagem de medicamentos em dose unitária realiza-se numa sala própria, com o propósito de diminuir os riscos de contaminação dos medicamentos. Nesta sala é possível o fracionamento de alguns medicamentos como comprimidos de forma a diminuir o desaproveitamento de fármacos em determinadas posologias. Esta ação dos SFH permite uma melhor gestão e aproveitamento de medicamentos que de outra forma seriam desperdiçados.

A reembalagem no HST é realizada por um TSDT que, primeiramente coloca as luvas e desinfeta a máquina de reembalagem e a zona de bancada com álcool a 70 %. Os medicamentos são devidamente embalados e rotulados individualmente. O material de reembalagem deve garantir a estanquicidade e proteção mecânica da luz e ar de forma a preservar a sua integridade, higiene e atividade farmacológica. No rótulo deve estar presente a designação DCI da substância ativa, forma farmacêutica, laboratório, lote, dosagem e validade do medicamento reembalado a partir da data de reembalagem, sendo esta sempre 2 % da validade original do medicamento, não excedendo os seis meses. O farmacêutico responsável, valida os medicamentos reembalados, a embalagem final e o seu rótulo.

7. Acompanhamento da Visita Médica

O foco de todos os profissionais de saúde, inclusive dos farmacêuticos, é melhorar a qualidade de vida dos doentes. Nesse sentido é importante uma boa cooperação entre profissionais de saúde de forma a atingir esse objetivo. As visitas médicas consistem numa reunião, onde estão presentes vários profissionais de saúde como uma equipa multidisciplinar integrada por farmacêuticos, médicos, enfermeiros, de forma a analisar o diagnóstico, história clínica e terapêutica instituída de cada doente dos serviços em questão. Cada serviço está adstrito ao respetivo farmacêutico.

Nestas visitas, o farmacêutico tem como principal papel auxiliar nas medidas farmacoterapêuticas, tais como, analisar potenciais interações entre os vários medicamentos que cada doente está a tomar, possíveis alternativas terapêuticas, ajustes de dose e a possibilidade de transição de medicamentos injetáveis para as suas formas orais.

8. Farmacovigilância

Em Portugal, a entidade responsável pela farmacovigilância é o INFARMED, dentro deste, é da responsabilidade do Sistema Nacional de Farmacovigilância identificar as reações adversas dos medicamentos (RAM). A identificação destas permite que se detetem, avaliem e se previnam eventuais riscos prejudiciais relacionados com a terapêutica.

Qualquer profissional de saúde ou doente pode notificar ao INFARMED estas RAM, mesmo que se trate apenas de uma suspeita, através de um impresso próprio no portal RAM do INFARMED.

O HST está associado à Unidade Regional de Farmacovigilância da Beira Interior, sendo que a área dos SFH onde se pratica mais a notificação de RAM é referente ao ambulatório e UCPC. Os farmacêuticos do HST praticam ainda um sistema de farmacovigilância ativa mais cuidadosa a medicamentos sujeitos a monitorização adicional, como nos medicamentos de alto risco ou margem terapêutica estreita.

9. Ensaios Clínicos

Uma das funções do farmacêutico, no contexto hospitalar, é o armazenamento e dispensa dos medicamentos experimentais de ensaios clínicos regulados pela Lei de Investigação Clínica, Lei nº 21/2014, de 16 de abril e pela Lei nº73/2015, de 27 de julho [9], [10].

A realização de ensaios clínicos é inicialmente acordada entre o Conselho de Administração, investigador principal e o promotor do ensaio. Este que avalia se os SFH têm capacidade e condições para ser um centro de estudo. Caso esteja tudo adequado, o promotor contacta os SFH para a realização do ensaio e marcada uma reunião, onde é entregue um *dossier* do ensaio com toda a documentação referente ao mesmo.

Cada ensaio ocupa um local devidamente identificado numa sala segregada dos SFH, com uma etiqueta onde consta o nome do estudo/protocolo e respetivo código de identificação, nome do investigador principal, fase do ensaio clínico e data de início na instituição. O medicamento de ensaio clínico, rececionado apenas pelo farmacêutico, é armazenado em local destinado ao efeito, de acordo com as condições de conservação exigidas pelo promotor.

Após a randomização do doente identificado de acordo com as especificidades do ensaio, procede-se à cedência mediante prescrição médica de modelo para cada ensaio. A cedência pode ser feita tanto ao profissional hospitalar previamente acordado ou ao doente.

Caso a medicação necessite de preparação ou reconstituição prévia, os lotes atribuídos ao doente são identificados e registados, sendo posteriormente enviada à UCPC para preparação de acordo com as normas exigidas. Na identificação do medicamento, é referido apenas o número de randomização do doente e não o seu nome de forma a manter o anonimato.

Na mesma sala, encontra-se a documentação relativa a ensaios em curso ou já concluídos, pois a documentação só deve ser eliminada após 25 anos do encerramento do ensaio clínico, assim como os medicamentos usados ou não usados pelos doentes que esperam recolha por parte do promotor do ensaio.

Durante o meu período de estágio, pude observar o processo de receção da medicação de ensaios clínicos por via informática e manual, a reconstituição prévia da medicação, a cedência desta a um profissional hospitalar, assim como analisar os parâmetros de temperatura e humidade durante o transporte e armazenamento dos medicamentos experimentais.

10. Comissões Técnicas Hospitalares

As Comissões Técnicas Hospitalares visam a melhoria contínua dos processos internos e atender as especificidades de cada área ao propor atitudes preventivas e corretivas na

sua instituição sendo o Conselho de Administração o órgão máximo. Estas comissões são constituídas por equipas multidisciplinares, das quais fazem parte diversos profissionais de saúde incluindo farmacêuticos que assumem um papel imprescindível para a tomada de decisões na terapêutica dos doentes.

De destacar, a Comissão de Farmácia e Terapêutica regulada pelo Despacho nº 1083/2004, de 1 de dezembro que atua como órgão consultivo nas decisões dos fármacos novos a introduzir, ou descontinuar no hospital; da Comissão de Controlo de Infecção e de Resistências aos Antimicrobianos criou o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos criada pelo Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro com o objetivo de redução das taxas de infeções associadas aos cuidados de saúde hospitalar e diminuição de resistências aos antimicrobianos; a Comissão de Ética para a Saúde legislada pelo Decreto-Lei nº 80/2018, de 15 de outubro com o objetivo de zelar pelos padrões de ética no exercício das ciências médicas [11]–[13].

11. Realização de um Trabalho de Pesquisa

Durante o meu estágio realizei um trabalho de pesquisa sobre “interações medicamentosas *major*” que incluíam medicamentos iniciados pela letra “M”. De forma a concretizar este trabalho, recorri a algumas plataformas informáticas como o *Drugs.com* e à consulta do RCM dos fármacos envolvidos. O objetivo consistiu na recolha da informação mais relevante como as interações medicamentosas “*major*” entre fármacos, de forma a evitar possíveis efeitos secundários nefastos e, assim, melhorar a segurança dos medicamentos. O objetivo deste trabalho, quando concluído, é ser introduzido no sistema informático de forma a despoletar alertas quando estes fármacos estão prescritos concomitantemente, como ferramenta de auxílio ao trabalho diário do farmacêutico, promovendo um circuito do medicamento que se traduz numa maior segurança para o doente.

12. Conclusão

No estágio realizado nos SFH do HST, apesar de ter sido de curta duração, durante os dois meses consegui acompanhar o trabalho desempenhado por um farmacêutico hospitalar e a sua equipa multidisciplinar, participando na observação e realização de algumas das suas tarefas, e vivenciar a importância que o farmacêutico apresenta em todo o circuito do medicamento. Este estágio foi-me fundamental para aprofundar os meus conhecimentos acerca da atividade farmacêutica hospitalar, bem como eliminar certas incertezas relacionadas ao meu futuro como farmacêutico. Consegui ter um

contacto próximo com farmacêuticos experientes assim como com outros profissionais de saúde, por exemplo, TSDT's, que não posso deixar de referir pois contribuíram para assimilar melhor o conhecimento das diversas áreas e ajudaram-me ao longo do decorrer do estágio.

O farmacêutico tem um papel fundamental em equipas multidisciplinares, sendo a sua participação, essencial para melhorar a prestação de cuidados de saúde e proporcionar um acompanhamento personalizado às necessidades do doente garantindo a terapêutica certa no tempo certo. Por outro lado, face à área da farmácia hospitalar estar em constante inovação e ao aparecimento de novas terapêuticas, o farmacêutico deve apostar na sua formação e atualização de forma a responder às necessidades particulares dos doentes e de outros profissionais de saúde.

Face ao exposto, o meu estágio curricular foi sem dúvida enriquecedor, quer a nível pessoal, quer a nível profissional, na medida em que me permitiu vivenciar uma vertente diferente da realidade em farmácia comunitária, gostaria apenas que tivesse sido mais prático e não tanto observacional.

O facto de a Universidade da Beira Interior dar a oportunidade aos estudantes de Ciências Farmacêuticas, que o estágio final seja em mais do que uma área é uma mais-valia por se contactar com mais do que uma realidade e ter uma noção mais precisa do caminho a seguir.

13. Referências Bibliográficas

- [1] “Decreto-Lei n.º 44204 de 22 de fevereiro do Ministério da Saúde e Assistência - Direcção-Geral dos Hospitais. Diário do Governo n.º 40/1962, Série I de 1962-02-22.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/44204-1962-517785> (accessed Nov. 16, 2022).
- [2] “Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de março do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 43/2011, Série I de 2011-03-02.” https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/30-2011-278890?_ts=1656892800034 (accessed Nov. 16, 2022).
- [3] “CHTV E.P.E. – Hospital São Teotónio – Viseu (2014).” <https://www.chtv.min-saude.pt/instituicao/historia/> (accessed Nov. 16, 2022).
- [4] “Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos - INFARMED, I.P.” https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos (accessed Sep. 26, 2022).
- [5] “Regulamento Interno CHTV, EPE – CH | Tondela-Viseu.” <https://www.chtv.min-saude.pt/informacao-legal-transparencia-2-2/regulamento-interno-chtv-epe/> (accessed Nov. 16, 2022).
- [6] “Portaria n.º 981/98 de 8 de junho da Presidência do Conselho de Ministros e Ministério da Saúde. Diário da República n.º 216/1998, Série II de 1998-09-18.” <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.o+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357> (accessed Oct. 06, 2022).
- [7] D. E. Gestão, “Manual Hospitalar Boas Práticas de Gestão de Gases Medicinais.” <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-gases-medicinais/> (accessed Nov. 16, 2022).
- [8] “Despacho Conjunto n.º 1051/2000 de 14 de setembro dos Ministérios da Defesa Nacional e da Saúde. Diário da República n.º 251/2000, Série II de 2000-10-30.” <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/3623673/details/normal?q=despacho+1051%2F2000> (accessed Nov. 16, 2022).
- [9] “Lei da investigação clínica - Lei n.º 21/2014 de 16 de abril da Assembleia da República. Diário da República n.º 75/2014, Série I de 2014-04-16.” <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/lei/2014-56927694> (accessed Nov. 16, 2022).
- [10] “Lei n.º 73/2015, de 27 de julho da Assembleia da República. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27.” <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/73-2015->

- 69879383 (accessed Nov. 16, 2022).
- [11] “Despacho n.º 1083/2004, de 1 de Dezembro de 2003 do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 60/2004, Apêndice 33/2004, Série II de 2004-03-11.” https://www.infarmed.pt/documents/15786/1065790/despacho_1083-2004.pdf (accessed Nov. 16, 2022).
- [12] “Despacho n.º 2902/2013, de 22 de fevereiro do Ministério da Saúde. Diário da República n.º 38/2013, Série II de 2013-02-22.” <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/2902-2013-1937340> (accessed Feb. 23, 2023).
- [13] “Decreto-Lei n.º 80/2018 de 15 de outubro da Presidência do Conselho de Ministros. Diário da República n.º 198/2018, Série I de 2018-10-15.” <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/80-2018-116673880> (accessed Nov. 16, 2022).