



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Farmacocinética de Proteínas Terapêuticas em Doenças Neurológicas

**Experiência Profissionalizante na Vertente de Farmácia
Comunitária e Farmácia Hospitalar**

Luís Filipe Quinta Cabral

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
Ciclo de Estudos Integrado

Orientador: Prof. Doutor Luís Passarinha

Covilhã, Outubro de 2013

Agradecimentos

Num lugar de destaque encontra-se o sentimento de agradecimento que nutro pelos meus pais, Luís Correia Cabral e Olga Quinta Cabral, por todo o apoio incondicional que demonstraram ao longo de todo o meu percurso académico. Menção terá que ser feita à oportunidade única que me facultaram, tornando exequível a obtenção de formação de nível superior.

De igual modo, agradeço à minha irmã, Catarina Quinta Cabral, tanto pela cumplicidade característica do seu grau de parentesco, como pelo apoio e boa disposição de que tenho tido o privilégio de receber. Acredito que, também ela, num futuro não muito distante, será uma excelente profissional de saúde.

Agradecimentos têm que ser dados ao Hugo Machado Moscatel e à Sílvia Botelho, pelo conforto de uma amizade duradoura, singela e sempre presente, independentemente da distância.

Agradeço também ao Professor Doutor Luís Passarinha, pela orientação prestada ao longo deste percurso e pela oportunidade de escrever sobre um tema emergente.

Grato estou pela oportunidade providenciada pela Dr^a Graça Camarinha, que através da sua disponibilidade e orientação, me permitiu crescer como profissional de saúde. Menção deverá ser feita ainda aos funcionários da sua responsabilidade, na medida em que, para além de partilharem o seu conhecimento, também se revelaram uma fonte de inspiração.

Agradecimentos terão que ser prestados a toda a equipa que constitui os Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, por todo o seu apoio e camaradagem, tornando o estágio na vertente hospitalar numa experiência enriquecedora.

Nutro também sentimento de agradecimento pelos amigos que fiz no decorrer da vida académica, estando em destaque Alexandre Espírito Santo, Armindo Martins Dias, Margarida Gonçalves e Pedro Santos e Silva.

Por último, fica um pedido de desculpa a todos aqueles que, dada a sua bondade e carácter, deveriam constar nesta lista mas, por lapso de memória, não o fazem.

Resumo

Uma correta exploração deste documento depreenderá a compreensão da existência de três partes distintas: A revisão bibliográfica e consequente elaboração da dissertação “Farmacocinética de Proteínas Terapêuticas em Doenças Neurológicas”, o relatório desenvolvido como resultado do estágio realizado na Farmácia Portela e, por último, o relatório de estágio referente às atividades desenvolvidas nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia.

Com o crescente avanço da medicina, tem-se verificado um aumento gradual da esperança média de vida. Contudo, este aumento faz-se acompanhar, de modo paralelo, com o desenvolvimento de patologias, como por exemplo, as demências. Com o intuito de contrariar as sequelas do envelhecimento, inúmeros estudos têm sido desenvolvidos, com o desígnio de elucidar os mecanismos patofisiológicos que formam as bases destas doenças, para que, num passo posterior, se consiga obter novas moléculas que possibilitem uma melhoria sintomática ou, sendo otimista, a remissão da doença. Estudos realizados pela BIAL - Portela & C^a., S.A. levaram ao desenvolvimento da opicapona, que no presente momento, se encontra em Ensaio Clínicos de fase III.

O capítulo 2 regista as atividades desenvolvidas na Farmácia Portela, cuja sede se localiza na cidade de Vila Nova de Gaia, pertencente ao distrito do Porto. Este estágio foi desenvolvido sob supervisão da Direção Técnica, a ilustre Dr.^a Graça Camarinha. Foram abordadas todas as tarefas realizadas, desde a receção de encomendas até à prestação de cuidados farmacêuticos, descrevendo-se pelo caminho a produção de manipulados, entre outros.

O último capítulo compreende a redação dos eventos decorridos do estágio desenvolvido nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Todas as peculiaridades do trabalho desenvolvido foram anotadas para, posteriormente, culminar na elaboração de um documento onde se poderá compreender os meandros do circuito do medicamento no âmbito hospitalar.

Palavras-chave

Demências, Doença de Parkinson, Inibição da COMT, Opicapona, BIAL - Portela & C^a., Farmacocinética, Farmácia Portela, Serviços Farmacêuticos, Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Abstract

In order to make a correct exploration of this document it would be advantageous to mention the existence of three distinct parts: A literature review and subsequent elaboration of the dissertation “Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins in Neurological Disease”, the report developed as a result of the training held in Portela Pharmacy, and lastly, the report based on the activities undertaken in the Pharmaceutical Services of Vila Nova de Gaia Hospital Center.

With the medical advancement, there has been a gradual increase in life expectancy. However, this increase is followed, in parallel, with the development of pathologies such as dementia. In order to counteract the consequences of aging, numerous studies have been developed with the purpose of understanding the pathophysiological mechanisms that form the basis of these diseases, so that, in a later step, it would be possible to obtain new molecules that enable symptomatic improvement and, being optimistic, disease remission. Studies conducted by BIAL - Portela & C^a., SA led to the development of opicapone, which at the present moment is in Phase III Clinical Trials.

Chapter 2 records the activities undertaken in Portela Pharmacy, which is located in Vila Nova de Gaia, Oporto district. The training was developed under the supervision of the Technical Director, Dr.^a Graça Camarinha. All tasks were approached, from reception of orders to the provision of pharmaceutical care, describing medicine production, among others.

The last chapter comprises the writing of events that occurred during the training developed in Pharmaceutical Services of Vila Nova de Gaia Hospital Center. All peculiarities were noted, for later, culminate in the preparation of a document where it can be understood the intricacies of medicine distribution in hospitals.

Keywords

Dementias, Parkinson diseases, COMT inhibition, Opicapone, BIAL - Portela & C^a., Pharmacokinetics, Portela Pharmacy, Pharmaceutical Services, Vila Nova de Gaia Hospital Center

Índice

Capítulo 1 - Farmacocinética de Proteínas Terapêuticas em Doenças Neurológicas	1
1. Introdução.....	1
1.1 Farmacocinética Básica.....	1
1.1.1 Balanços de massa.....	5
1.1.2 A Farmacocinética e os Ensaio Clínicos	6
1.2 A contemporaneidade da Demência	7
1.2.1 catecol-O-metiltransferase (COMT).....	9
2. Opicapona: Vinte e quatro horas de inibição da COMT	13
2.1 Farmacocinética da Opicapona.....	15
2.2 Inibição da COMT pela opicapona.....	16
2.3 Metodologia Experimental	18
2.4 Resultados Experimentais	20
2.4 Discussão de resultados.....	23
3. Conclusão	31
4. Bibliografia	35
Capítulo 2 - Estágio - Farmácia Comunitária: Farmácia Portela.....	37
1. Introdução.....	37
2. Aprovisionamento da Farmácia	39
2.1 Nota de encomenda	39
2.2 Entrega dos produtos	40
2.3 Receção Informática dos produtos	41
2.4 Conferência da Fatura	41
2.4.1 Cálculo do Preço de Venda ao Público dos Medicamentos Éticos.....	42
2.4.2 Cálculo do Preço de Venda ao Público de Outros Produtos de Saúde.....	42
2.4.3 Reclamações e Devoluções	43
2.5 Arrumação dos produtos.....	43
2.6 Liquidação das Faturas	45
2.7 Produtos de uso Interno	45
2.8 Pedidos Especiais.....	45
2.8.1 Reserva de Medicamentos	46
3. Ciclo de uma Prescrição Médica	47
3.1 Receção da Prescrição na Farmácia.....	47

3.2 Satisfação do pedido	47
3.3 Faturação	50
3.3.1 Vendas Suspensas.....	51
3.4 Término da Venda.....	52
3.5 Conferência de receitas	52
3.6 Processo administrativo.....	55
3.7 Faturação da comparticipação.....	55
4. Laboratório	57
5. Disposições Diversas	67
5.1 Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde	67
5.2 Estupefacientes, Benzodiazepinas e Psicotrónicos.....	67
5.3 Registo da Temperatura	69
5.4 Formação Contínua.....	69
5.5 Empréstimos	70
5.6 Comparticipação do Serviço Nacional de Saúde	70
5.7 Cuidados Farmacêuticos, entre outros	71
6. Conclusão	73
7. Bibliografia.....	75
Capítulo 3 - Estágio - Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho	77
1. Introdução.....	77
1.1 Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho	78
1.1.1 Hospital Eduardo Santos Silva (Unidade I)	78
1.1.2 Hospital Comendador Manuel Moreira de Barros (Unidade II)	79
1.1.3 Hospital Nossa Senhora da Ajuda (Unidade III).....	79
2. Comissões Técnicas	81
2.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica	81
2.1.1 Subcomissões e grupos de trabalho assessores da CFT	81
2.2 Outras Comissões Técnicas	82
3. Gestão de Stocks.....	83
3.1 Modalidades de Aquisição	84
3.1.1 Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde da ACSS	84
3.1.2 Aquisições Diretas	84
3.1.3 Empréstimos.....	84
3.1.4 Farmácias de Oficina	85

3.1.5	Autorização de Utilização Especial (AUE)	85
3.1.6	Aquisição de Medicamentos Hemoderivados	86
3.1.7	Aquisição de estupefacientes e psicotrópicos	86
3.2	Serviço de Aprovisionamento	86
3.3	Receção e Conferência de Produtos	87
3.4	Armazenamento.....	88
3.4.1	Quarentena	89
4.	Produção de Medicamentos	91
4.1	Formas Farmacêuticas Estéreis.....	92
4.1.1	Preparação de Nutrição Parentérica	93
4.1.2	Preparação de Citotóxicos/Citostáticos	98
4.1.3	Preparação de outros Produtos Administrados por Via Endovenosa	102
4.2	Formas Farmacêuticas Não Estéreis.....	102
4.3	Reembalagem.....	103
5.	Distribuição.....	105
5.1	Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária	105
5.2	Distribuição Clássica ou Tradicional.....	107
5.2.1	Armazéns avançados/Pyxis MedStation®	107
5.2.2	Pedidos Eletrónicos/Manuais de Produtos Farmacêuticos.....	108
5.3	Circuitos Especiais.....	108
5.3.1	Psicotrópicos, Estupefaciente, Benzodiazepinas	108
5.3.2	Derivados do Plasma Humano	110
5.3.3	Produtos sujeitos a Justificação/Extra-Formulário.....	111
6.	Ambulatório.....	113
7.	Ensaio Clínicos	115
7.1	Círculo do Medicamento Experimental	117
8.	Farmácia Clínica, Informação de Medicamentos e Farmacovigilância.....	121
9.	Conclusão.....	123
10.	Bibliografia	125
Anexo 1	126

Lista de Figuras

Capítulo 1

FIGURA 1 - COMPONENTES DA FARMACOCINÉTICA.....	1
FIGURA 2 - ASPETOS RELEVANTES A TER EM CONSIDERAÇÃO NO INÍCIO DA TERAPIA FARMACOLÓGICA	2
FIGURA 3 - CARACTERIZAÇÃO DAS FASES APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE UM FÁRMACO	3
FIGURA 4 - DISPOSIÇÃO DE FÁRMACOS NO ORGANISMO	4
FIGURA 5 - PROCESSOS ENVOLVIDOS NA DISPOSIÇÃO DE FÁRMACOS.....	5
FIGURA 6 - CURVA DOSE-RESPOSTA, EM "U INVERTIDO"	9
FIGURA 7 - ESTRUTURA QUÍMICA DA DOPAMINA	13
FIGURA 8 - ESTRUTURA QUÍMICA DOS VÁRIOS INIBIDORES DA COMT.....	14
FIGURA 9 - PRODUTO RESULTANTE DA SULFATAÇÃO DA OPICAPONA, OU BIA 9-1103	15
FIGURA 10 - MECANISMO DA INIBIÇÃO DA COMT PELOS COMPOSTOS NITROCATÉCÓLICOS.....	16
FIGURA 11 - ESTRUTURA QUÍMICA DOS COMPOSTOS BIA 9-1100 E BIA 9-1101	17
FIGURA 12 - EXPLICAÇÃO GRÁFICA DA INTERVENÇÃO DO CO-SUBSTRATO NA CATÁLISE DA COMT	17
FIGURA 13 - COMPONENTES DO ESTUDO DA OPICAPONA	20
FIGURA 14- REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DA VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE OPICAPONA VERSUS TEMPO PÓS-DOSE	20
FIGURA 15 - REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DE UMA DISTRIBUIÇÃO NORMAL	27
FIGURA 16 - COMPOSIÇÃO CORPÓREA EM GORDURAS, ÁGUA E DEMAIS COMPONENTES EM TERMOS PERCENTUAIS....	29
FIGURA 17 - VARIAÇÃO DO TEMPO DE MEIA VIDA DE ALGUNS FÁRMACOS DE AÇÃO PREDOMINANTE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM FUNÇÃO DA IDADE	30

Capítulo 2

FIGURA 1 - DIVISÃO DE RECEÇÃO DE ENCOMENDAS.....	40
FIGURA 2 - CARRO DE MEDICAMENTOS.....	44
FIGURA 3 - ORDENAÇÃO ALFABÉTICA DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS	48
FIGURA 4 - DISPOSIÇÃO DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS NO ARMÁRIO 1	49
FIGURA 5 - DISPOSIÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS NO ARMÁRIO 2.....	49
FIGURA 6 - POSTO DE VENDAS	52
FIGURA 7 - VERBETE DE IDENTIFICAÇÃO DE LOTE	55
FIGURA 8 - TIPOLOGIA DO LABORATÓRIO.....	58
FIGURA 9 - REGISTO DE MOVIMENTOS DE MATÉRIAS-PRIMAS.....	60
FIGURA 10 - DESIGNAÇÃO DE MEDICAMENTO MANIPULADO, NA PRESCRIÇÃO MÉDICA.....	61
FIGURA 11 - RÓTULO DE MEDICAMENTO MANIPULADO	63

Capítulo 3

FIGURA 1 - TIPOLOGIA DA UNIDADE DE MISTURAS INTRAVENOSAS (UMIV).	93
FIGURA 2 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA CÂMARA DE FLUXO LAMINAR HORIZONTAL (CFLH).....	95
FIGURA 3 - BOLSA NUTRIMIX® USADA NA PREPARAÇÃO DA NUTRIÇÃO PARENTÉRICA DE NEONATOLOGIA	96
FIGURA 4 - "LINHA" CONTENDO A PINÇA DE SELAGEM E O ESPIGÃO.....	96
FIGURA 5 - ESQUEMATIZAÇÃO DO CONTROLO MICROBIOLÓGICO.....	98
FIGURA 6 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA CÂMARA DE FLUXO LAMINAR VERTICAL (CFLV) DE CLASSE II.....	101
FIGURA 7 - RESOLUÇÃO DE UMA JUSTIFICAÇÃO.....	106
FIGURA 8 - ANEXO X.....	109
FIGURA 9 - SISTEMAS DE DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS AOS DOENTES EM REGIME DE AMBULATÓRIO	113
FIGURA 10 - FASES DE UM ENSAIO CLÍNICO	116

Lista de Tabelas

Capítulo 1

TABELA 1 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DA OPICAPONA APÓS ADMINISTRAÇÃO DE UMA ÚNICA DOSE	21
TABELA 2 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS PLASMÁTICOS DA OPICAPONA NO PRIMEIRO E ÚLTIMO DIA	21
TABELA 3 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO METABOLITO BIA-1106. DADOS OBTIDOS ATRAVÉS DA COLHEITA DE URINA, APÓS UMA ÚNICA DOSE	22
TABELA 4 - PARÂMETROS FARMACOCINÉTICOS DO METABOLITO BIA-1106. OS DADOS FORAM OBTIDOS ATRAVÉS DA COLHEITA DE URINA E DO CUMPRIMENTO DE UM REGIME <i>ONCE-DAILY</i> DURANTE OITO DIAS	22
TABELA 5 - RESULTADOS DOS PARÂMETROS FARMACODINÂMICOS REFERENTES À INIBIÇÃO DA S-COMT APÓS UMA ÚNICA DOSE	23
TABELA 6 - EXPOSIÇÃO DO E_{MAX} E A $AUEC_{24}$ DA OPICAPONA EM COMPARAÇÃO COM PLACEBO	23
TABELA 7 - DIFERENCIAL ENTRE OS VALORES DE R_{MAX} , $AURC_{0-LAST}$ E AMT_{CUM}	25

Lista de Acrónimos

5-HT	5-hidroxitriptamina ou serotonina
aa	Aminoácido
AA	Armazéns Avançados
ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
AdoHcy	S-adenosil-homocisteína
AdoMet	S-adenosil-L-metionina
ADSE	Direção-Geral de Proteção Social aos Trabalhadores em Funções Públicas
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
Amt _{CUM}	Quantidade cumulativa de fármaco excretado na urina
ANOVA	ANalyses Of VAriance
AO	Assistente Operacional
AT	Assistente Técnico
AUC	Área sob a curva
AUC	Área sob a Curva
AUC _{0-∞}	AUC desde o tempo zero até ao infinito
AUC _{0-last}	AUC do momento zero até à última concentração observada
AUE	Autorização de Utilização Especial
AUEC	Área sob a curva efeito-tempo
B.I.	Bilhete de Identidade
BSA	<i>Body Surface Area</i>
C.C.	Cartão de Cidadão
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCF	Centro de Conferência de Faturas
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHVNG	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia
CHVNG/E	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho
C_{max}	Concentração plasmática máxima
CNPD	Comissão Nacional da Proteção de Dados
COELL	Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote
COMT	catecol- <i>O</i> -metiltransferase
CTX	Citotóxicos
DA	Doença de Alzheimer
DCI	Denominação Comum Internacional
DIDDU	Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária
DIU	Dispositivo Intrauterino
DP	Doença de Parkinson
EC	Ensaio Clínico
EC	Ensaio Clínico
E_{max}	Efeito máximo
FC	Farmacocinética
FFLM	Formas Farmacêuticas de Libertação Modificada
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
GNR	Guarda Nacional Republicana
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
ICH	<i>International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use</i>
iCOMT	Inibidor da catecol- <i>O</i> -metiltransferase
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e dos Produtos de Saúde I.P.
IVRS	<i>Interactive Voice Response System</i>
IWRS	<i>Interactive Web Response System</i>
JC	Justificação Clínica
k_{cat}	Constante catalítica

K_b	Constante de Afinidade de ligação
LCF	Líquido Céfalorraquidiano
L-Dopa	Levodopamina
MAO-B	Monoaminoxidase-B
MB-COMT	catecol- <i>O</i> -metiltransferase ligada à membrana
ME	Medicamento Experimental
Met	Metionina
NAP	Nutrição Artificial Parentérica
NE	Nota de Encomenda
NET	Produto Não Ético
NP	Nutrição Parentérica
<i>o.d.</i>	<i>once-daily</i>
PC	Pedido de Compra
PE	Pedido de Encomenda
PF	Produtos Farmacêuticos
PSP	Polícia de Segurança Pública
PVA	Preço de Venda ao Armazenista
PVP	Preço de Venda ao Público
R.C.	Regime de Participação
R₀	Fator de acumulação
RAM	Reações Adversas aos Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
REC	Porcentagem de fármaco recuperado na urina
RFID	Identificação por Rádio Frequência
R_{max}	Taxa máxima de excreção urinária
SA	Serviços de Aprovisionamento
SAD	Sistema de Apoio à Doença
SAM	Serviço de Apoio Médico
SC	Serviço Clínico

S-COMT	catecol- <i>O</i> -metiltransferase solúvel
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SNC	Sistema Nervoso Central
$t_{1/2}$	Tempo de meia vida
TDT	Técnico de Diagnóstico e Terapêutica
t_{max}	Tempo de ocorrência do C_{max}
TOD	Toma sob Observação Direta
UCIC	Unidade de Cuidados Intermédios de Cardiologia
UCICT	Unidade de Cuidados Intensivos e Intermédios de Cirurgia Cardiorácica
UCIM	Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina
UMIV	Unidade de Misturas Intravenosas
Val	Valina
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
W	Oeste

Capítulo 1 - Farmacocinética de Proteínas Terapêuticas em Doenças Neurológicas

1. Introdução

1.1 Farmacocinética Básica

Poder-se-á definir a Farmacocinética (FC) como a ciência que estuda a cinética (de modo qualitativo e quantitativo) do processo de absorção, distribuição e eliminação de fármacos, tendo os seus estudos duas componentes distintas:

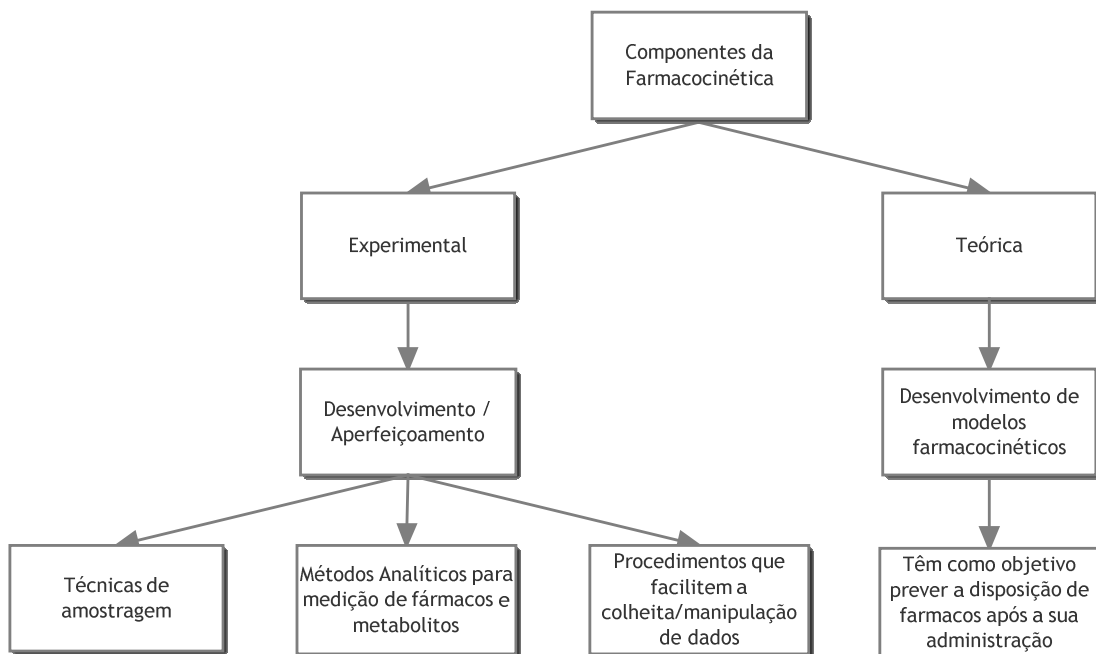


Figura 1 - Componentes da Farmacocinética.

A matemática e as técnicas computadorizadas apresentam-se como bases teóricas de muitos dos métodos utilizados em FC, sendo o estudo metódico de dados, ou estatística, parte integrante das suas análises (e.g. estimativa de parâmetros, interpretação de dados, localização de erros e desvios estruturais dos modelos). Permitem ainda o desenvolvimento de regimes de dosagens ótimas tanto a nível individual, como para grupos de doentes.

Definida ainda encontra-se a Farmacocinética Clínica que, através da aplicação das metodologias da FC à terapia com fármacos e através da abordagem multidisciplinar do doente, permite a otimização da dose em função do seu estado fisiopatológico [1].

Associado à prescrição/administração de qualquer fármaco está o conceito básico de “Regime Terapêutico”, que se resume ao modo como o fármaco é tomado, sendo prontamente explanado por três questões distintas:

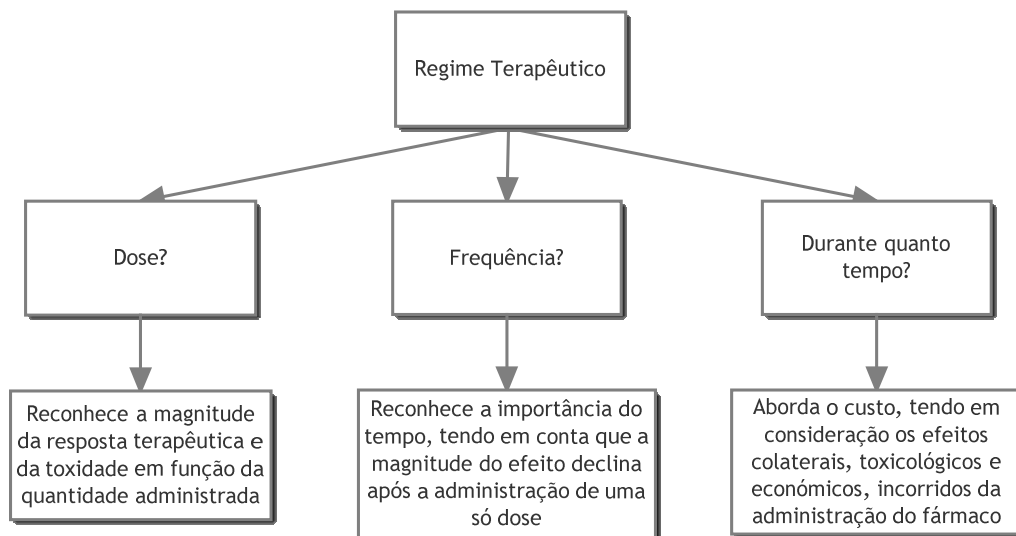


Figura 2 - Aspectos relevantes a ter em consideração no início da terapia farmacológica.

No passado muitos dos regimes terapêuticos foram instituídos com recurso ao método da tentativa e erro, sendo a dose, o intervalo entre administrações e a via de administração empiricamente selecionados e o doente monitorizado. Tanto os efeitos desejáveis, como os tóxicos, eram meticulosamente registados, sendo os regimes de dosagem ajustados de modo a alcançar o sucesso terapêutico (balanço ótimo entre os efeitos desejáveis e os efeitos indesejáveis). Contudo esta abordagem deixava muitas questões por responder, contribuindo pouco ou nada para o estabelecimento de regimes de dosagem de outros fármacos.

A Farmacocinética surgiu então como solução para estas limitações, aprofundando os eventos que ocorrem após a administração. Tais objetivos foram cumpridos pela quantificação temporal do fármaco, e seus metabolitos, no corpo e pelo desenvolvimento de modelos apropriados que descrevam as observações e predigam os desfechos noutras situações [2].

Apesar dos estudos Farmacocinéticos necessitarem de grandes quantidades de dados apresentam muitas vantagens em relação ao método empírico, das quais se destacam:

1. A possibilidade de fazer a distinção entre as fases farmacocinética e a farmacodinâmica como origem de uma reação não usual a um fármaco;
2. Uma vez que os princípios básicos da farmacocinética são comuns a todos os fármacos, será possível antecipar a farmacocinética de um dado fármaco, recorrendo a dados obtidos anteriormente;
3. O controlo tendo por base somente a dosagem provou-se difícil, sendo os objetivos terapêuticos alcançados mais rapidamente, e de modo mais

preciso, quando a informação sobre a concentração plasmática e farmacocinética do fármaco são conhecidas;

4. O conhecimento farmacocinético ajuda o médico/clínico a antecipar o regime de dosagem ótimo para um determinado doente, tornando possível a previsão das alterações que advenham da modificação do regime de dosagem.

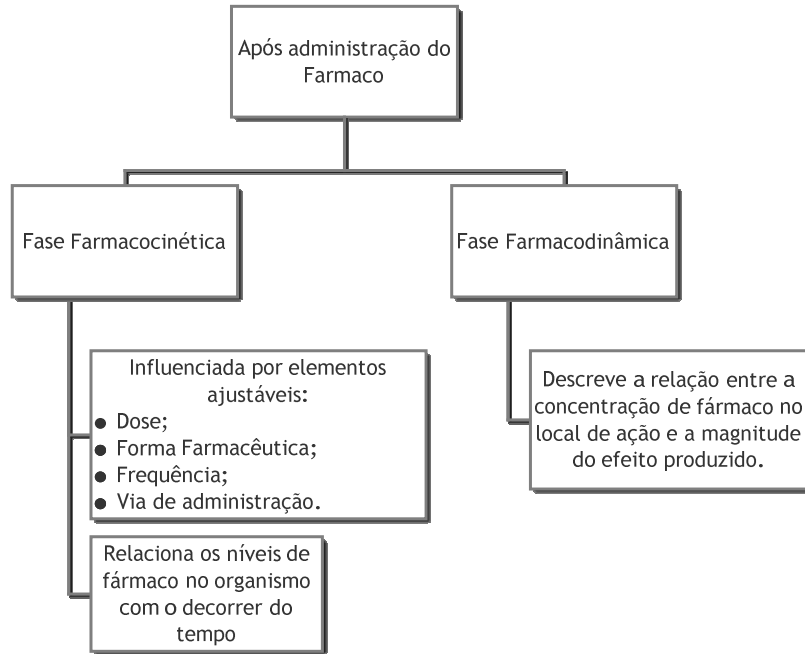


Figura 3 - Caracterização das fases após a administração de um fármaco.

O sangue recebe o fármaco proveniente do local de administração, efetuando o seu transporte até aos órgãos. A base geral da modulação fisiológica da farmacocinética encontra-se representada na figura 4.

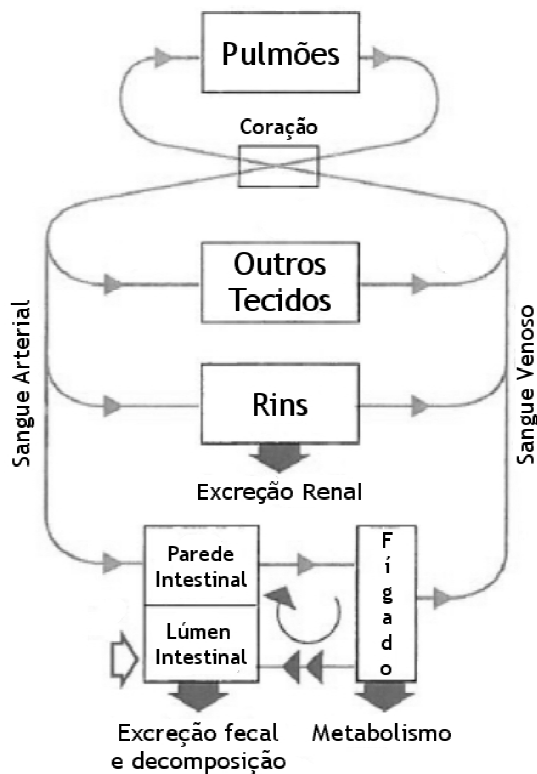


Figura 4 - Disposição de fármacos no organismo. Adaptado de Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: the quantitative basis of drug therapy. Philadelphia, 2006

Após a administração extravascular (e.g. a administração oral, sublingual, bucal, intramuscular, subcutânea, dérmica, pulmonar e retal) segue-se a absorção, processo pelo qual o fármaco procede do local de administração para o local de medição dentro do corpo (circulação sanguínea). O processo de absorção não é restrito à administração oral, ocorrendo também após a administração intramuscular, subcutânea, entre outras [3].

Aquando da absorção existem vários locais de perda possíveis (e.g. decomposição no lúmen intestinal), estando descrito o efeito de primeira passagem, que mais não é que a perda de fármaco durante a absorção, através da sua passagem, pela primeira vez, nos locais de eliminação, nomeadamente as membranas do trato gastrointestinal e do fígado.

Qualquer perda antes do local de medição contribui para uma diminuição na absorção sistêmica, sendo a extensão da absorção dependente da eliminação. Quando a taxa de entrada (ou velocidade de absorção) do fármaco no organismo excede a sua taxa de eliminação, verifica-se o aumento da concentração do fármaco no sangue e nos outros tecidos, sendo a diferença entre as taxas geralmente suficiente para incitar o efeito terapêutico desejado (e por vezes tóxicos). Eventualmente, a taxa de eliminação supera a taxa de absorção, originando-se um decréscimo das concentrações, com conseqüente término dos efeitos [2].

Uma vez na circulação sanguínea, o fármaco é entregue simultaneamente a todos os tecidos (incluindo os órgãos de eliminação) pelo sangue arterial, movendo-se assim do local de administração para o local de ação. Este processo designa-se por “distribuição”, sendo influenciado pela ligação às proteínas plasmáticas e tecidos, pela perfusão e tamanho do órgão e pela permeabilidade das membranas dos tecidos [2].

Fazer a distinção entre a eliminação e a distribuição como causa do declínio da concentração no sangue, ou plasma, é geralmente difícil, sendo o termo “disposição” usado para abranger ambos processos. Poder-se-á então sugerir que a disposição engloba todos os processos que ocorrem após a absorção de um fármaco.

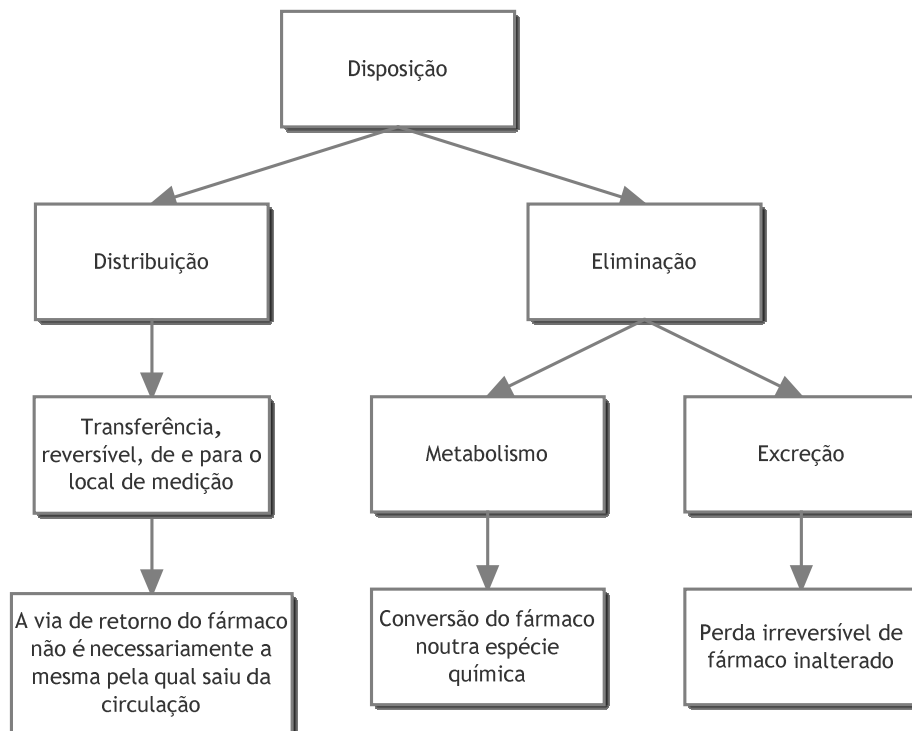


Figura 5 - Processos envolvidos na disposição de fármacos.

O fígado é o principal órgão de metabolismo de fármacos. Contudo, outros órgãos, em especial os rins, podem apresentar um papel importante nesta via de eliminação. A eliminação de fármacos no leite materno também é possível, podendo os pulmões ser uma importante via de eliminação de substâncias voláteis [3].

1.1.1 Balanços de massa

A complexidade da anatomia e da fisiologia humana poderia fazer com que fosse difícil, se não mesmo impossível, modelar o modo como o organismo lida com os fármacos [3]. Surpreendentemente, os modelos farmacocinéticos simples demonstraram ser úteis, existindo contudo fármacos que necessitam de modelos mais complexos para descrever a sua farmacocinética.

Os únicos locais onde será possível fazer a medição direta da concentração de fármaco, e respetivos metabolitos, são o sangue (ou plasma) e a urina. Sempre que ocorra absorção, o fármaco estará presente no sangue, ao passo que só será possível medir a concentração de fármaco na urina se este for excretado de forma inalterada [3].

Estimativas da concentração do fármaco no compartimento da absorção (todo o fármaco que não foi absorvido, e.g. o que foi decomposto no trato gastrointestinal e/ou perdido nas fezes após administração oral) são usualmente feitas de modo indireto, recorrendo-se a dados provenientes de fontes de medição [3].

Os conceitos enunciados anteriormente são prontamente compreendidos tendo em conta o balanço de massa apresentado na equação 1:

$$\begin{array}{cccccc} \text{Para uma} & \text{Quantidade de} & \text{Quantidade} & \text{Quantidade} & \text{Quantidade} & \text{Quantidade} \\ \text{determinada =} & \text{fármaco no local} & \text{de fármaco} & \text{de fármaco} & \text{de metabolito} & \text{de metabolito (1)} \\ \text{dose} & \text{de absorção} & \text{no corpo} & \text{excretado} & \text{no corpo} & \text{eliminado} \end{array}$$

Uma vez que a soma das quantidades molares de fármaco no compartimento de transferência e no compartimento químico corresponde à dose, a soma das constantes de alteração do fármaco (velocidade de absorção e de eliminação) nestes compartimentos tem que ser igual a zero, de modo a que [2]:

$$\text{Taxa de alteração de fármaco no corpo} = \text{Taxa de absorção} - \text{Taxa de eliminação} \quad (2)$$

As relações expressas pela equação 1 e pela equação 2 aplicam-se sob todas as circunstâncias, independentemente da natureza dos processos de absorção e de eliminação [2].

1.1.2 A Farmacocinética e os Ensaio Clínicos

A consciência/perceção dos benefícios da compreensão da farmacocinética dos fármacos em desenvolvimento (e da conseqüente relação entre a concentração e a resposta) levou a que nos últimos anos a indústria farmacêutica tenha feito uso extensivo dos conceitos farmacocinéticos no *design*, seleção e desenvolvimento de novos fármacos [1].

A incorporação da farmacocinética nos estudos de fase I (usualmente em indivíduos saudáveis), em associação com a avaliação dos efeitos colaterais, ajuda na definição dos regimes de dosagem a usar na fase II (conduzidos num pequeno número de doentes). Com o intuito de obter dados relativos à variabilidade populacional (e.g. idade e peso) dos doentes, durante o desenvolvimento de fármacos recorrendo-se a grandes populações de doentes durante os ensaios clínicos de fase III [4].

São estes estudos populacionais farmacocinéticos/farmacodinâmicos que formam a base para os regimes de dosagem usados na prática clínica e que permitem abordar o maior efeito de variabilidade inter-individual associado à toma de fármacos, a farmacocinética.

No respeitante às fontes de variabilidade na resposta ao fármaco incluem-se:

- a idade do doente;
- o peso;
- a patologia associada e a sua severidade;
- a composição genética;
- medicações administradas concomitantemente;
- fatores ambientais.

O resultado final destes estudos populacionais, entre outros objetivos, será o desenvolvimento de um regime de dosagem *standard* que poderá ter sucesso em alguns doentes, ser ineficaz ou ainda tóxico noutros. Torna-se portanto evidente a necessidade de ajustar o regime de dosagem a nível individual, sendo esta necessidade tanto maior quanto menor for a janela terapêutica dos fármacos [2].

1.2 A contemporaneidade da Demência

Com o avançar dos cuidados médicos e o conseqüente aumento do tempo médio de vida, torna-se notório o aumento da prevalência das doenças associadas à velhice, nomeadamente as neurodegenerativas, com implicações diretas nas funções cognitivas e aumento da despesa em saúde.

É neste contexto que temos a doença de Alzheimer (DA) como um problema de saúde crescente, caracterizando-se pela degeneração progressiva da memória e de outros domínios cognitivos, podendo-se verificar sintomas comportamentais e psicológicos característicos de demência [5]. Com a progressão da doença, surgem sintomas não cognitivos como os delírios, agitação e distúrbios do humor [6].

Estes achados clínicos têm a sua base nas grandes perdas neuronais envolvidas que afetam os núcleos colinérgicos e, em menor extensão, as áreas serotoninérgicas e as noradrenérgicas, estando descrito, em exames pós-morte, a presença de placas neuríticas¹, enredados de neurofibrilhas² e angiopatia amilóide³. Correntemente acredita-se que a neuroinflamação e o stress oxidativo apresentam um papel fisiopatológico relevante na DA.

¹ Aglomerados extracelulares de proteínas B-amiloides.

² Filamentos intraneuronais, constituídos por proteína tau hiperfosforilada, frequentemente conjugada com ubiquitina.

³ Formação de depósitos amilóides nas paredes dos vasos sanguíneos do Sistema Nervoso Central (SNC).

A DA é a causa mais comum de demência nos países desenvolvidos, sendo a sua incidência tanto maior quanto maior for a idade do indivíduo. Afeta aproximadamente 10% das pessoas de idade superior a 70 anos, e 25% a 50% da população cuja idade é superior a 85 anos [6], tendo sido apontados, através de estudos epidemiológicos, fatores de risco ambientais, tais como o fumo do tabaco, o consumo de álcool e de gorduras saturadas, hipertensão, diabetes mellitus, hiperlipemia, fatores psicossociais e estilos de vida [6].

Dados provenientes de estudos recentes sugerem ainda a associação entre a psicose⁴ presente na DA e o polimorfismo presente nos genes codificantes da catecol-O-metiltransferase (COMT), sendo a evidência mais representativa a variação/substituição de um aminoácido (aa) Valina (Val) por um aa Metionina (Met) e vice-versa [5, 6]. A presença do aa Val traduz-se num risco acrescido de desenvolver esquizofrenia, possível suscetibilidade à psicose, alucinações, distúrbios do sono e delírios [5]. Contudo, este polimorfismo genético, apesar de ser considerado um fator de risco, não influencia a função intrínseca dos neurotransmissores.

A doença de Parkinson (DP), ou parkinsonismo, é a segunda causa mais comum das doenças neurodegenerativas, afetando mais de 1% da população de idade superior a 55 anos e 3% dos que apresentam uma idade superior a 75 anos. A sua incidência é também maior nos indivíduos do sexo masculino [7].

A DP caracteriza-se pelo tremor, rigidez muscular, movimentação lenta e desequilíbrio. Apesar de não estarem uniformemente descritas, estão também presentes quadros depressivos e alucinações [7]. As manifestações psiquiátricas, como a demência, encontram-se presentes em 20% dos doentes com esta patologia.

A fisiopatologia da DP tem por base a depleção dos neurónios dopaminérgicos da substância nigra, ocorrendo ainda a inclusão intracitoplasmática de corpos de Lewy nos neurónios intatos, cuja génese se atribui a defeitos subtis da proteína α -sinucleína e/ou parkina [8].

Estão ainda descritos fatores genéticos, podendo ser herdada de modo dominante ou recessivo, sendo a maioria dos casos devidos a defeitos em vários genes. Na sua origem estão também descritos vários fatores ambientais de risco, como por exemplo trauma craniano e uso de pesticidas [7].

O seu tratamento farmacológico assenta na reposição dos níveis de dopamina, recorrendo-se à administração de Levodopamina (L-Dopa)⁵ em associação com a carbidopa (inibidor da DOPA descarboxilase). Poderão ainda ser administrados fármacos anticolinérgicos, inibidores da Monoaminoxidase-B (MAO-B) e da COMT [7].

⁴ Desequilíbrio patológico no controlo das emoções e dos impulsos.

⁵ Precursor da dopamina.

Associada à DP encontra-se ainda descrita a diminuição das capacidades cognitivas, estando associados biomarcadores presentes no sangue e no Líquido Céfalo Raquidiano (LCF), bem como polimorfismos genéticos [9].

Os polimorfismos genéticos associados à DP envolvem o sistema dopaminérgico, afetando a α -sinucleína, a parkina e a COMT. Variações no genótipo da COMT estão associadas à redução das tarefas dependentes do lobo frontal⁶, possivelmente pela interação com o tónus dopaminérgico, mas não apresentando um aumento significativo do risco de demência [7].

1.2.1 catecol-O-metiltransferase (COMT)

A Catecol-O-Metiltransferase (COMT) é uma enzima dependente da S-adenosilmetionina⁷, que catalisa a degradação das catecolaminas e a metilação dos catecol-estrogénios [10], estando portanto implícito o seu papel na degradação da dopamina [11].

Atualmente encontram-se descritas duas isoformas da COMT, a solúvel (S-COMT) e a ligada à membrana (MB-COMT), sendo os seus locais de translação diferentes. A MB-COMT predomina no cérebro, pelo que a sua elevada afinidade para os neurotransmissores catecolaminas/catecolaminérgicos, assume um papel facilmente compreensível [12].

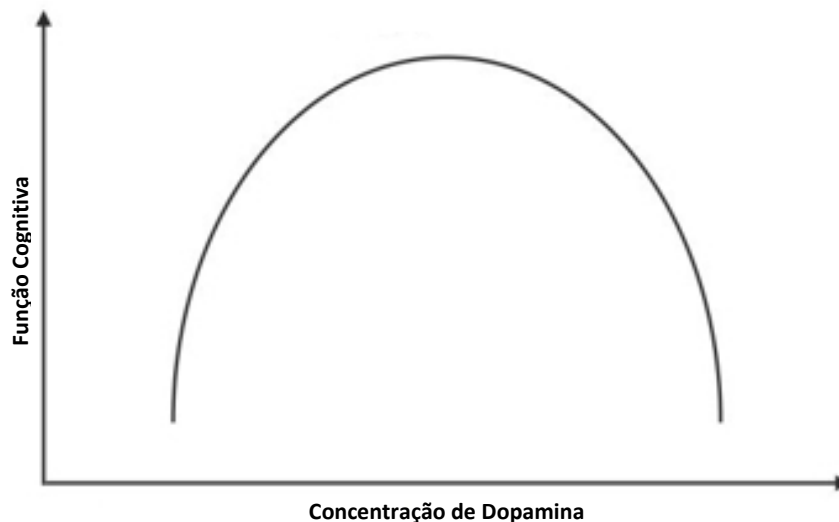


Figura 6 - Curva dose-resposta, em "U invertido". Adaptado de <http://www.mindtools.com/media/Diagrams/Inverted-U.jpg>

A relevância da COMT nas afeções psiquiátricas, prende-se com o seu papel no metabolismo da dopamina cortical. Vários estudos demonstraram que o efeito da dopamina sobre as funções cognitivas pode ser expresso por uma curva dose-resposta em "U invertido", obtendo-

⁶ Inclui o córtex motor, pré-motor e o córtex pré-frontal, estando envolvido no planeamento de ações e movimento, bem como no pensamento abstrato.

⁷ Co-fator enzimático.

-se valores mínimos de desempenho, tanto para valores muito elevados de dopamina como para valores muito baixos (figura 1) [11].

A COMT apresenta polimorfismo em vários nucleótidos, sendo o codão 158, para a isoforma membranar, e o codão 108, para a isoforma solúvel, os mais clinicamente relevantes, podendo estar presente, ou um aa Valina (Val) ou um aa Metionina (Met). A sua alternância de expressão entre indivíduos condiciona a estabilidade térmica e atividade da COMT [12].

A isoforma homozigótica para o aa Val (Val/Val) apresenta uma atividade superior três ou quatro vezes superior à da isoforma homozigótica Met (Met/Met), na ordem de três ou quatro unidades. É devido a esta atividade superior, e consequente diminuição da ação da dopamina⁸, que o genótipo Val/Val está associado a uma perda mais acentuada de capacidades cognitivas, traduzindo-se assim numa *performance* mais pobre em comparação com o genótipo Met/Met. A associação entre os alelos e a função cognitiva é independente dos efeitos observados com o aumento da idade, sexo e outros fatores de saúde, tais como cardiovasculares [11, 12].

A COMT dos homozigóticos Met, presente no lobo frontal, apresenta uma atividade cerca 30% a 50% inferior em relação aos dos homozigóticos Val, pelo que a redução da degradação e consequente aumento da concentração de dopamina se manifesta numa transdução do sinal neurológico superior, com potenciação da função cognitiva nos homozigóticos Met, em comparação com os homozigóticos Val. Os indivíduos heterozigóticos (i.e., portadores Val/Met), apresentam uma diferença pequena, mas significativa, obtendo melhor desempenho a nível cognitivo que os homozigóticos Val [12]. Assim sendo, facilmente se compreende que o genótipo da COMT está associado a alterações nas funções cognitivas e à sua manutenção ou declínio ao longo dos anos [11].

Apesar do genótipo Val/Val apresentar efeitos negativos sobre as populações mais novas, o mesmo não se verifica na população idosa, podendo mesmo ocorrer o inverso. Esta circunstância possivelmente deve-se ao fato de os níveis ótimos de dopamina nos idosos serem inferiores, dada a redução dos recetores de dopamina com o avançar da idade [11].

Encontra-se também descrito dimorfismo sexual, o que se traduz num desenvolvimento diferencial das doenças psiquiátricas registadas entre homens e mulheres. A sua atividade é maior nos homens que nas mulheres, apesar dos seus níveis de mRNA associado serem similares. A comunidade científica atribui esta diferença à presença de estrogénios no corpo da mulher [12].

Ao longo das últimas três décadas, inúmeros investigadores demonstraram que os inibidores da COMT poderão melhorar a função cognitiva em doentes com Parkinson [11], sendo estes

⁸ Por aumento da velocidade de degradação.

dados corroborados pela melhoria das capacidades cognitivas nos homozigóticos Val após a administração de tolcapona, ao passo que os portadores do genótipo Met/Met apresentaram resultados prejudiciais. Criou-se assim interesse no desenvolvimento de potenciais tratamentos ou programas preventivos, cujo alvo será controlar a COMT ativa no cérebro [11].

2. Opicapona: Vinte e quatro horas de inibição da COMT

A opicapona, também conhecida como BIA 9-1067 ou de acordo com o sistema de nomenclatura IUPAC, 2,5-dicloro-3-[5-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]-4,6-dimetilpiridina 1-óxido, é um inibidor de terceira geração da COMT utilizado como terapia adjuvante no tratamento da doença de Parkinson. Presentemente, a opicapona encontra-se em estudos clínicos de fase III, sendo propriedade da BIAL - Portela & C^a., S.A. [13].

Através da visualização da sua estrutura química, facilmente se depreende que a opicapona (presente na figura 8) foi desenvolvida como um análogo da dopamina, sendo este facto confirmado pela presença do grupo benzenodiol⁹, evidenciado na figura 7.

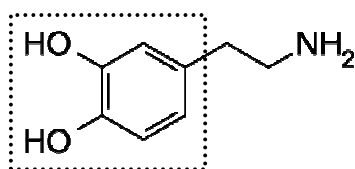


Figura 7 - Estrutura química da dopamina. Adaptado de <http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6c/Dopamine2.svg>

Transversal às três gerações de inibidores da COMT (iCOMT), encontra-se o característico anel 3,4-dihidroxi-5-nitrofenil, demonstrado pelo círculo a tracejado na figura 8. Na posição 1 do anel 3,4-dihidroxi-5-nitrofenil da opicapona está presente o grupo 1,2,4-oxadiazole, estando acoplado no último um resíduo piridina N-óxido na posição 3 (o que lhe confere elevada potência inibitória da COMT ao mesmo tempo que evita a toxicidade celular [14]).

⁹ Comumente designado de catecol, ou segundo a nomenclatura IUPAC, piracetol.

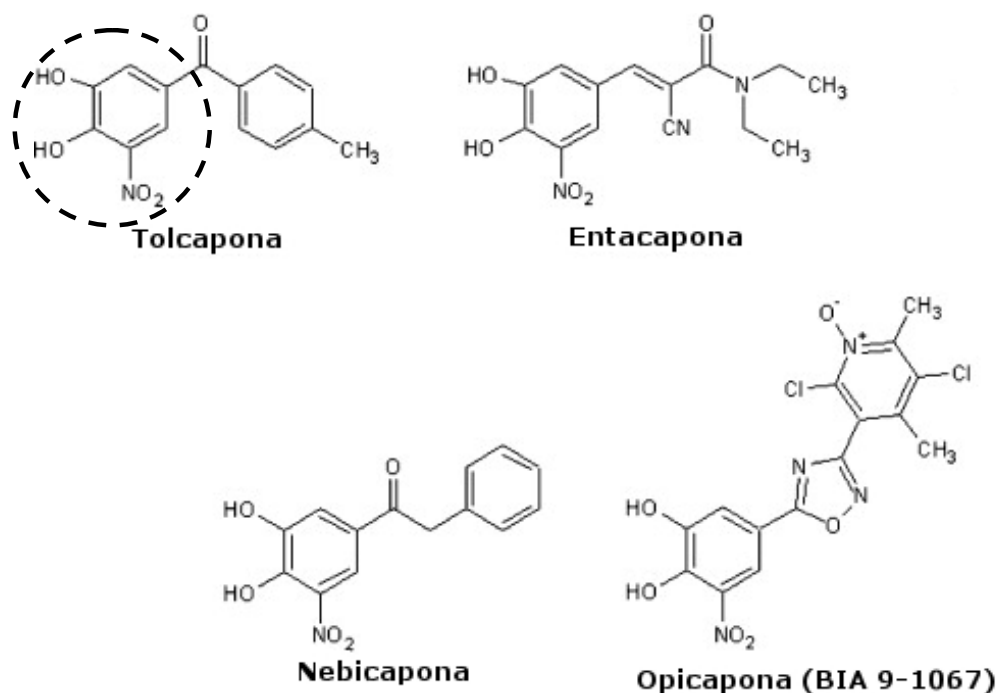


Figura 8 - Estrutura química dos vários inibidores da COMT. Adaptado de <http://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0003267011013766-fx1.jpg>

A duração da ação da opicapona é superior à dos demais/restantes iCOMT disponíveis, sendo a extensão da inibição da COMT, após 1 hora, de [13]:

- 99% para a opicapona;
- 82% para a tolcapona;
- 68% para a entacapona.

Decorridas nove horas após a administração, a entacapona não demonstra inibição mensurável da atividade da COMT, ao passo que a percentagem de inibição da atividade por parte da tolcapona baixa tipicamente para os 16%. A opicapona manteve uma admirável percentagem de inibição de 91% [15].

As vantagens da opicapona não se resumem somente aos efeitos farmacocinéticos [aumento do tempo de ação, incremento do intervalo entre doses, adaptação ao regime terapêutico *once-a-day (o.d.)*], apresentando também benefícios farmacológicos, como a ausência de risco hepático (associados ao uso de tolcapona e nebicapona), o que requer a monitorização da função hepática (*e.g.*, transaminases).

No presente momento a tolcapona encontra-se reservada a doentes que não respondem, ou são intolerantes, à entacapona. A entacapona é um fármaco seguro mas de eficácia limitada, uma vez que impõe/exige administrações frequentes [16].

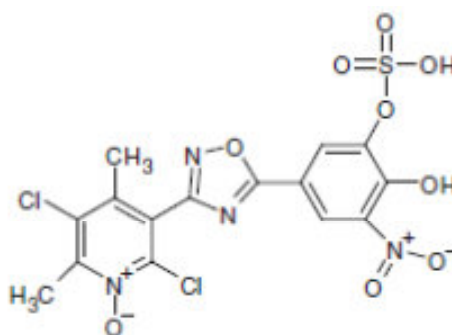
A opicapona apresenta uma inibição da COMT de carácter mais forte e sustentada no tempo, em comparação com os iCOMT anteriormente mencionados [13], sendo possível presenciar a

inibição da COMT para valores abaixo do *cutoff* inferior da concentração do fármaco no organismo [13].

2.1 Farmacocinética da Opicapona

A extensão da exposição sistêmica, e consequente área sob a curva (AUC) e concentração máxima plasmática (C_{max}) aumentam de forma proporcional com a dose, estando o tempo de meia vida ($t_{1/2}$) da opicapona compreendido entre 0,8 hora e 3,2 horas [13].

Tendo em conta que os metabolitos recolhidos na urina constituem uma minoria (menos de 3% da quantidade de opicapona administrada [13]), facilmente se depreende que a via de eliminação principal é a biliar, sendo a sulfatação o principal processo de metabolização [17].



BIA 9-1103

Figura 9 - Produto resultante da sulfatação da opicapona, ou BIA 9-1103. Adaptado de (Almeida et al., 2013)

O efeito máximo (E_{max}) varia entre 34,5% (para 10 mg) e 100% (para 1200 mg) de acordo com a dosagem administrada, remetendo para o conceito que a magnitude da inibição da COMT é dependente da dose. Apesar de possuir um tempo de meia vida curto (enunciado anteriormente), a opicapona consegue, mesmo vinte e quatro horas após a administração de uma só dose, alcançar valores de inibição da atividade da COMT na ordem dos 25,1% a 76,5% [13].

Facilmente se depreende que existem duas grandezas (magnitude da resposta e duração do efeito terapêutico) que, para além de serem distintas, variam na sua dependência da quantidade de fármaco no organismo. Se por um lado a magnitude do efeito, ou em termos práticos, o efeito máximo, depende da dose, a duração do efeito não.

Adicionalmente, uma vez que o tempo de meia vida de inibição da COMT (em excesso, 100 horas) [13] supera, em grande medida, o valor apontado para o tempo de meia vida plasmático da opicapona (entre 0,8 e 3,2 horas), facilmente se depreende que, subjacente ao mecanismo de ação dos iCOMT, a opicapona terá um processo cinético/farmacodinâmico independente da dose/quantidade de fármaco circulante [17].

2.2 Inibição da COMT pela opicapona

Segundo alguns autores, e uma vez que o tempo de ação supera o tempo de residência do fármaco no organismo, colocou-se a hipótese de que a constante de meia vida da inibição da COMT se assemelha (em magnitude) à constante putativa de dissociação do complexo COMT-opicapona (representado pelo k_{off} na figura 10 e de valor estimado $1,9 \times 10^{-6} s^{-1}$). A constante de dissociação experimentalmente obtida ($k_{diss} = 3,1 \times 10^{-6} s^{-1}$) converte-se num tempo de meia vida de 61,6 horas [17], propondo-se que a inibição sustentada da COMT, para além do ponto onde é possível medir a quantidade de fármaco presente no organismo, se deve à estabilidade/tempo de residência do complexo reversível formado entre a COMT e a opicapona. O tempo de residência do complexo formado é elevado, existindo uma grande afinidade de ligação (K_D) de ordem sub-picomolar ($K_D = 0.19 \text{ pmol/L}$) [18].

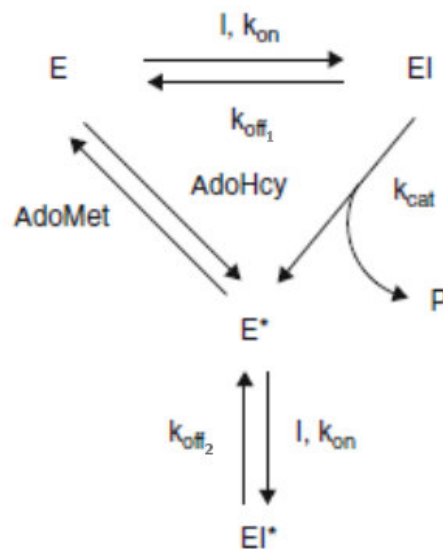


Figura 10 - Mecanismo da inibição da COMT pelos compostos nitrocatecólicos. Abreviaturas: E COMT-AdoMet, I inibidor, P produto orto-metilado, EI complexo COMT-AdoMet-Inibidor, E* Complexo binário composto pela COMT e AdoHcy, EI* complexo ternário não produtivo formado pela COMT, AdoHcy e inibidor, k_{on} constante de associação, k_{cat} constante de catálise, k_{off} constante de dissociação, AdoMet S-Adenosil-L-Metionina, AdoHcy S-Adenosil-homocisteína. Adaptado de (Almeida et al., 2013)

De modo a tornar transparente o *modus operandi* deste fármaco, será exposto todo o mecanismo de ação da opicapona, tendo-se sempre por base a figura 10.

Convém ainda realçar que todo o processo descrito posteriormente ocorre após a administração, absorção e, parcialmente, disposição (excluindo-se a eliminação do fármaco), já se encontrando o fármaco no local de ação desejado [tecidos periféricos ricos na isoforma solúvel da COMT (S-COMT)].

Uma vez formado o complexo COMT-opicapona (evidenciado pelo acrónimo EI na figura 10) e dado que o valor da constante de dissociação estimado (k_{off_1}) é extremamente baixo ($1,9 \times 10^{-6} s^{-1}$), quando comparado com o valor apontado para a constante catalítica ($k_{cat} = 10^{-4} s^{-1}$),

facilmente se depreende que a restituição da forma livre da enzima é primeiramente realizada pela *O*-metilação do inibidor, libertando-se no processo os metabolitos inativos BIA 9-1100 ou BIA 9-1101, apresentados na figura 11 [17]. Ou seja, como $k_{cat} \gg k_{off 1}$ a reação tenderá a prosseguir pela via catalítica, em detrimento da dissociação do complexo de Michaelis-Menten (Enzima-Substrato).

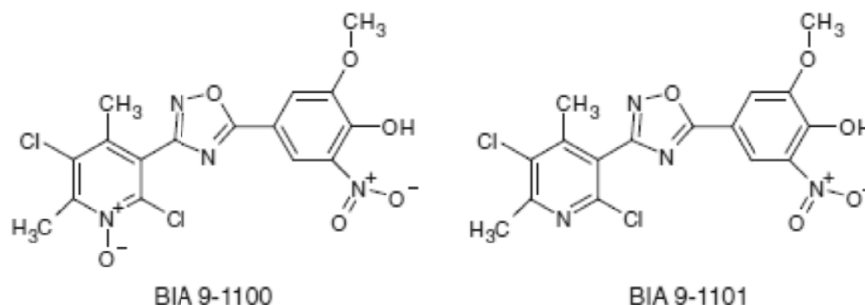


Figura 11 - Estrutura química dos compostos BIA 9-1100 e BIA 9-1101.

Uma vez catalisada a reação de *O*-metilação, a enzima interveniente no processo (a COMT) assume a forma desmetilada, tornando-se não funcional (E^* na figura 10). A ausência de função catalítica está intimamente relacionada com as características do co-substrato, a *S*-adenosil-*L*-metionina (AdoMet), que após a reação enunciada anteriormente (transferência do grupo metilo para o substrato/inibidor) se torna desmetilada, dando origem à *S*-adenosil-homocisteína (AdoHcy) que, pelo facto de não possuir o grupo metilo essencial, se torna obsoleta.

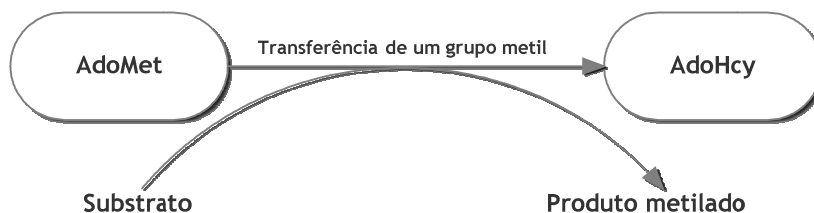


Figura 12 - Explicação gráfica da intervenção do co-substrato na catálise da COMT.

Durante o período de tempo em que os níveis de fármaco circulantes são significativos, presume-se que uma segunda molécula inibidora se ligue ao complexo COMT-AdoHcy antes de ocorrer a troca da porção AdoHcy pela AdoMet, levando à formação de um complexo ternário não produtivo (dada a ausência do grupo metilo referido anteriormente), composto por COMT-AdoHcy-opicapona (E_I^* na figura 10). Dado o valor reduzido da constante de dissociação ($k_{off 2} = 3,1 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$) [17], facilmente se compreende que o seu tempo de residência seja longo.

Uma vez formado o complexo ternário, a cinética da recuperação da atividade basal da COMT não depende da taxa de *O*-metilação da enzima (k_{cat}) nem da concentração de fármaco circulante, para depender somente da constante de dissociação do complexo formado (*i.e.*, $k_{off 2}$). A conversão de $k_{off 2}$ traduz-se num tempo de meia vida de inibição da COMT de 61,6 horas [17].

2.3 Metodologia Experimental

Todos os dados descritos posteriormente são propriedade da BIAL - Portela & C^a., S.A., sendo sempre referidos os documentos/artigos originais, bem como os profissionais responsáveis pela sua redação.

Os dados experimentais enunciados foram obtidos através de Ensaio Clínicos (EC) de fase I (realizados numa amostra de sessenta e quatro indivíduos saudáveis) tendo sido respeitadas a Declaração de Helsínquia, as Recomendações de Boas Práticas Clínicas da *International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH), bem como os normativos locais aplicáveis [13]. O protocolo e os dados dos participantes foram revistos e aprovados por um comité de ética independente, o *Comité de Protection des Personnes* (Saint-Germain, França) [17].

O estudo publicado foi realizado com base no escalonamento de doses, tendo sido duplamente cego, randomizado e controlado por um placebo. Foram administradas doses diárias unitárias contendo 10, 25, 50, 100, 200, 400, 800 ou 1200 mg de opicapona durante oito dias [17].

Os participantes foram minuciosamente selecionados, tendo-se por base critérios pré-definidos (e.g. histórico de abuso de drogas, alcoolismo, resultado negativo nos teste de serologia de HIV, Hepatite B e C, quantidade de cigarros fumados por dia). Os participantes foram classificados como saudáveis, ou não, de acordo com o historial médico, exames físicos e os resultados das análises laboratoriais [13, 17].

Durante o desenvolvimento do estudo não foi permitida a administração concomitante de fármacos (excetuando-se os necessários para tratar possíveis reações adversas). Os participantes foram ainda privados, entre outros, do consumo de bebidas contendo xantinas, álcool e sumo de uva, três dias antes da primeira dose e cento e quarenta e quatro horas após a última dose [13, 17].

Com o intuito de obter os dados necessários à exploração farmacocinética e farmacodinâmica da opicapona, foram realizadas colheitas de sangue pré-dose e em intervalos de tempo pré-determinados após a administração. O processamento das amostras foi realizado imediatamente após a colheita. Uma vez realizada a centrifugação, o sobrenadante (plasma) foi usado na obtenção dos valores de concentração, ao passo que a fração restante (sedimento) foi utilizada no ensaio da atividade da COMT [13]. Concluído o processamento, e ainda antes da análise, as amostras foram separadas por alíquotas e armazenadas a -70°C [17].

Foi também colhida urina, de modo a serem obtidos dados farmacocinéticos, tendo as colheitas sido realizadas em intervalos pré-determinados (pré e pós-dose), para serem posteriormente serem separadas por alíquotas, armazenadas a -70 °C [17].

As concentrações de opicapona, no plasma humano e na urina, foram quantificadas com recurso à cromatografia líquida associada à espectroscopia de massa em tandem (LC-MS/MS), sendo o valor para o *cutoff* inferior de 10 ng/mL para o plasma e de 50 ng/mL para a urina [17].

A atividade da S-COMT foi medida de acordo com o método descrito por Schultz et al. [10], tendo sido introduzidas algumas alterações ao método descrito [17]. Na base do método enunciado está a conversão de epinefrina a metanefrina (através da ação da S-COMT oriunda da solução de eritrócitos provenientes dos sedimentos das amostras de sangue colhidas). Os níveis de produtos *O*-metilados foram determinados por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência [ou *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)] acoplada a um detetor eletroquímico [10]. Os valores obtidos são expressos pela quantidade de metanefrina formada, por miligrama de hemoglobina contido na amostra, por hora (pmol/mg Hb/h) [17].

A percentagem de inibição da COMT, com o decorrer do tempo, foi expressa através do modelo empírico representado na equação 3:

$$E_a = 100 - \left[\frac{1}{2}(100 - P) + \frac{D \cdot t^h}{L + t^h} \right] \times (e^{-k_1 t} + e^{-k_2 t}) \quad (3)$$

onde:

- E_a - Percentagem da atividade da enzima COMT;
- P - Percentagem de inibição da enzima antes da administração de fármaco;
- D - Reflete a dependência que a inibição da COMT tem da dose;
- h - Coeficiente de Hill;
- L - Em associação com o coeficiente de Hill, define a forma da curva correspondente ao início da inibição da enzima.

A parcela $e^{-k_1 t} + e^{-k_2 t}$ caracteriza a fase de recuperação da enzima, que, tendo por base o enunciado na sub-seção “Inibição da COMT pela Opicapona”, é realizada através de dois processos distintos. Torna-se portanto evidente que serão necessárias duas constantes (k_1 e k_2), que correspondam à dissociação entre a opicapona e a COMT ($k_{off\ 1}$ na figura 10) e à clivagem do complexo ternário (COMT, AdoHcy e inibidor) referido como $k_{off\ 2}$ na figura 10.

Os parâmetros h , D , L , k_1 e k_2 foram calculados/ajustados aos dados experimentais pelo método dos mínimos quadráticos não lineares, tendo sido usado para o efeito *software* informático apropriado (Prism®).

Os parâmetros farmacodinâmicos [e.g., inibição máxima pós-dose (E_{max}), tempo de ocorrência da inibição máxima (t_{Emax}), área sob a curva efeito-tempo (AUEC)] foram obtidos através do estudo dos perfis de atividade individuais, ao passo que os parâmetros farmacocinéticos

foram calculados com auxílio da análise não-compartimental dos perfis concentração plasmática-tempo individuais [13].

2.4 Resultados Experimentais

Ainda antes da exposição dos dados obtidos será benéfico realçar a existência de dois elementos distintos:

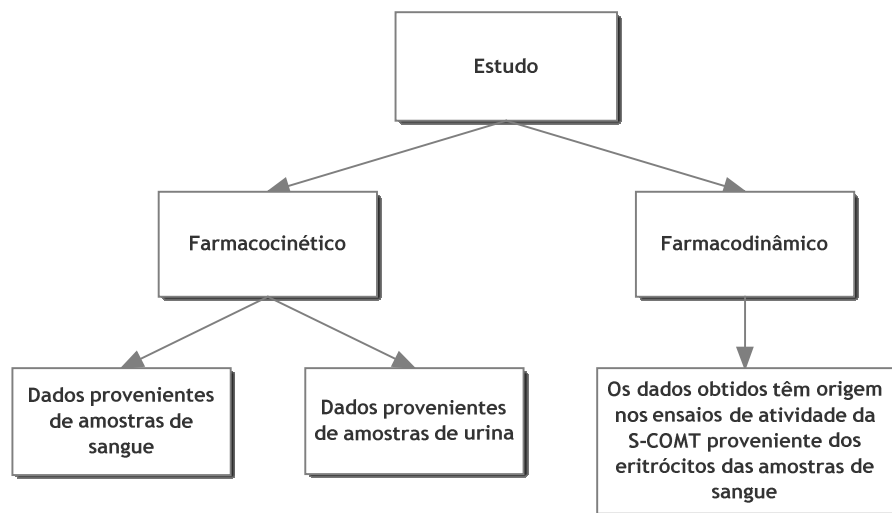


Figura 13 - Componentes do estudo da Opicapona.

Iniciando-se pelo estudo farmacocinético, e com o auxílio da tabela 1 e da figura 14, será possível tomar conhecimento dos valores obtidos para parâmetros em estudo. Os valores expostos referem-se à vertente plasmática após a administração de uma única dose.

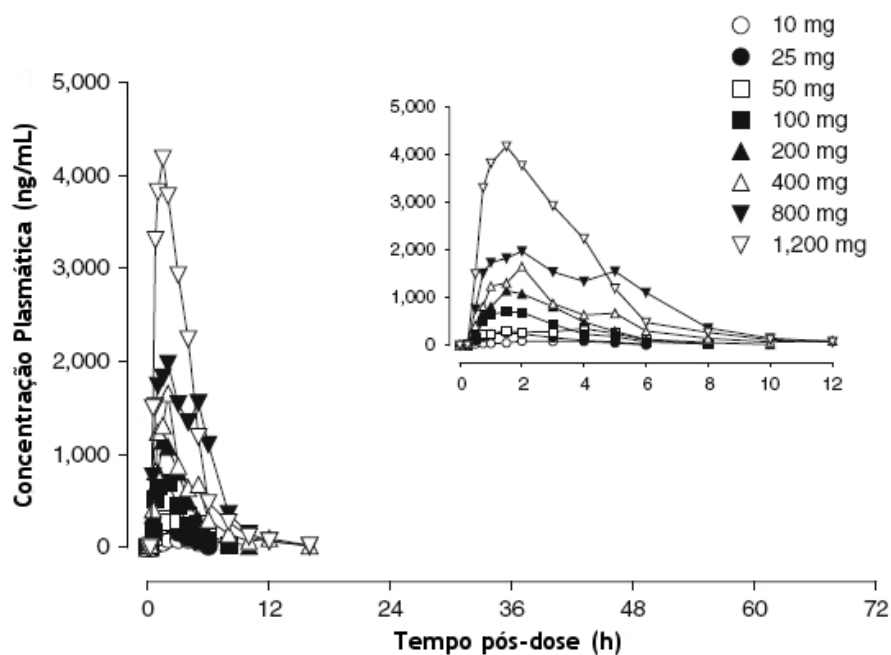


Figura 14- Representação gráfica da variação da concentração plasmática de opicapona versus tempo pós-dose. Adaptado de (Almeida et al., 2013).

Tabela 1 - Parâmetros farmacocinéticos da opicapona após administração de uma única dose. Adaptado de (Almeida et al., 2013).

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10	131 (52)	2,5 (2,0 - 4,0)	351 (50)	497 (24)	1,1 (36)
25	309 (42)	1,5 (1,0 - 4,0)	806 (29)	858 (28)	1,0 (21)
50	522 (36)	3,5 (1,5 - 4,0)	1631 (41)	1657 (41)	0,8 (34)
100	927 (41)	1,8 (1,0 - 3,0)	2343 (19)	2373 (19)	1,2 (21)
200	1288 (45)	2,0 (1,5 - 5,0)	3873 (52)	3937 (51)	1,3 (48)
400	2013 (30)	2,0 (1,5 - 5,0)	6302 (49)	6329 (55)	2,0 (34)
800	2787 (48)	2,5 (0,8 - 5,3)	11089 (58)	11159 (58)	2,5 (43)
1200	4883 (31)	1,5 (1,0 - 3,0)	15899 (43)	15028 (48)	3,2 (40)

Todos os valores, com exceção do t_{max} , são expressos no seguinte formato: Média (coeficiente de variação em percentagem). Para t_{max} os valores apresentam-se como: Mediana (intervalo de variação). AUC - área sob a curva concentração plasmática-tempo, $AUC_{0-\infty}$ - AUC desde o tempo zero até ao infinito, AUC_{last} - AUC do momento zero até à última concentração observada, C_{max} - concentração plasmática máxima, $t_{1/2}$ - tempo de meia vida de eliminação aparente, t_{max} - tempo de ocorrência do C_{max}

Na tabela 2 encontram-se discriminados os parâmetros farmacocinéticos plasmáticos obtidos através do cumprimento de um regime *once-daily* durante oito dias. Os dados representam os valores obtidos no primeiro e no último dia (oitavo) do estudo.

Tabela 2 - Parâmetros farmacocinéticos plasmáticos da Opicapona no primeiro e último dia. Adaptado de (Rocha et al., 2013).

Dose (mg)	Dia	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{0-last} (ng·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	R_0
5	1	58 (29)	2,0 (1.5-1.4)	124 (27)	-	NC	-
	8	95 (25)	2,5 (1.5-4.0)	238 (35)	295 (42)	1,1 (33)	NC
10	1	127 (19)	3,0 (1.5-6.0)	377 (29)	-	1,2 (17)	-
	8	149 (22)	2,5 (1.5-4.0)	433 (26)	464 (56)	1,0 (16)	NC
20	1	207 (30)	3,0 (1.5-4.0)	773 (31)	-	1,3 (32)	-
	8	216 (35)	2,5 (1.1-4.0)	745 (49)	790 (52)	1,2 (19)	0,98 (21)
30	1	343 (37)	4,0 (2.0-6.0)	1432 (31)	-	1,4 (48)	-
	8	301 (39)	2,0 (0.8-4.0)	1441 (40)	1481 (39)	1,4 (32)	0,91 (23)

Todos os valores, com exceção do t_{max} , são expressos no seguinte formato: Média (coeficiente de variação em percentagem). Para t_{max} os valores apresentam-se como: Mediana (intervalo de variação). AUC - área sob a curva concentração plasmática-tempo, $AUC_{0-\infty}$ - AUC desde o tempo zero até ao infinito, AUC_{last} - AUC do momento zero até à última concentração observada, C_{max} - concentração plasmática máxima, NC - não calculado, $t_{1/2}$ - tempo aparente de meia vida de eliminação, t_{max} - tempo de ocorrência do C_{max}

Através da leitura das tabelas 3 e 4, será possível apreender os dados farmacocinéticos obtidos através da colheita de urina.

Tabela 3 - Parâmetros farmacocinéticos do metabolito BIA-1106. Dados obtidos através da colheita de urina, após uma única dose. Adaptado de (Almeida et al., 2013).

Dose de Opicapona (mg)	R_{max} (nmol/h)	t_{max-u} (h)	$AURC_{0-last}$ (nmol)	Amt_{CUM} (nmol)	REC (%)
10	75 (61)	2,0 (2,0 - 6,1)	286 (54)	371 (62)	1,5 (62)
25	188 (33)	2,0 (2,0 - 2,1)	753 (31)	998 (43)	1,7 (43)
50	402 (26)	2,0 (2,0 - 6,1)	1875 (33)	2256 (30)	1,9 (30)
100	653 (13)	2,0 (2,0 - 2,0)	2584 (15)	3378 (12)	1,4 (12)
200	790 (40)	2,0 (2,0 - 2,0)	3317 (45)	3979 (39)	0,9 (39)
400	1658 (30)	2,0 (2,0 - 6,1)	8290 (64)	97539 (50)	1,0 (50)
800	2232 (45)	2,5 (2,0 - 6,1)	11649 (45)	13103 (41)	0,7 (41)
1200	3822 (41)	1,5 (2,0 - 2,0)	17554 (44)	21273 (43)	0,7 (43)

Todos os valores, com exceção do t_{max-u} , são expressos no seguinte formato: Média (coeficiente de variação em percentagem). Para t_{max-u} os valores apresentam-se como: Mediana (intervalo de variação).

Amt_{CUM} - quantidade cumulativa de fármaco excretado na urina, $AURC_{0-last}$ - área sob a curva de excreção urinária do momento zero até à última concentração observada, R_{max} - taxa máxima de excreção urinária, REC - percentagem de fármaco recuperado na urina, t_{max-u} - tempo de ocorrência do R_{max}

Tabela 4 - Parâmetros farmacocinéticos do metabolito BIA-1106. Os dados foram obtidos através da colheita de urina e do cumprimento de um regime *once-daily* durante oito dias. Os dados representam os valores obtidos no primeiro e no último dia do estudo. Adaptado de (Rocha et al., 2013)

Dose (mg)	Dia	C_{max-u} (nmol/h)	t_{max-u} (h)	$AURC_{0-last}$ (nmol)	Amt_{CUM} (nmol)	REC (%)
5	1	34 (24)	2,0 (2,0 - 6,1)	114 (32)	160 (27)	1,3 (27)
	8	52 (23)	2,0 (2,0 - 2,0)	205 (21)	282 (25)	2,3 (25)
10	1	78 (19)	2,0 (2,0 - 6,1)	270 (22)	426 (22)	1,8 (22)
	8	95 (10)	2,0 (2,0 - 6,1)	305 (29)	461 (22)	1,9 (22)
20	1	151 (33)	2,0 (2,0 - 6,1)	728 (34)	992 (24)	2,1 (24)
	8	184 (28)	2,0 (2,0 - 6,0)	772 (48)	1014 (37)	2,1 (37)
30	1	255 (39)	2,0 (2,0 - 6,1)	1411 (22)	1616 (17)	2,2 (17)
	8	234 (24)	6,0 (2,0 - 6,1)	1216 (17)	1485 (16)	2,1 (16)

Todos os valores, com exceção do t_{max-u} , são expressos no seguinte formato: Média (coeficiente de variação em percentagem). Para t_{max-u} os valores apresentam-se como: Mediana (intervalo de variação). Amt_{CUM} - quantidade cumulativa de fármaco excretado na urina, $AURC_{0-last}$ - área sob a curva de excreção urinária do momento zero até à última concentração observada, C_{max-u} - concentração máxima de fármaco na urina, REC - percentagem de fármaco recuperado na urina, t_{max-u} - tempo de ocorrência do C_{max-u}

Focando-se na vertente farmacodinâmica e através da leitura das tabelas 5 e 6, será possível assimilar a magnitude do efeito terapêutico da Opicapona, bem como a significância dos resultados obtidos.

Tabela 5 - Resultados dos parâmetros farmacodinâmicos referentes à inibição da S-COMT após uma única dose. Os dados foram obtidos através da análise ANOVA, sendo a comparação realizada com placebo. Adaptado de (Almeida et al., 2013).

Dose (mg)	E_{max}			AUEC ₂₄			E_{max}		
	%	95% CI	<i>p value</i>	%·h	95% CI	<i>p value</i>	%·h	95% CI	<i>p value</i>
10	36,1	5,0 - 67,3	0,0149	646	252 - 1039	0,0002	1325	250 - 2400	0,0081
25	73,4	42,2 - 104,6	<0,0001	1291	898 - 1685	<0,0001	2945	1873 - 4023	<0,0001
50	95,5	64,3 - 126,7	<0,0001	1582	1189 - 1975	<0,0001	2692	1617 - 3766	<0,0001
100	98,0	66,8 - 129,2	<0,0001	1755	1362 - 2148	<0,0001	3415	2341 - 4490	<0,0001
200	101,7	70,5 - 132,9	<0,0001	1870	1477 - 2263	<0,0001	4048	1793 - 5123	<0,0001
400	101,7	70,5 - 132,9	<0,0001	1908	1514 - 2301	<0,0001	3810	2735 - 4885	<0,0001
800	101,7	70,5 - 132,9	<0,0001	2122	1728 - 2515	<0,0001	4722	3647 - 5797	<0,0001
1200	101,7	70,5 - 132,9	<0,0001	2116	1723 - 2509	<0,0001	4695	3620 - 5770	<0,0001

AUEC₂₄ - área sob a curva efeito-tempo desde o momento zero até às vinte e quatro horas pós-dose, E_{max} - efeito máximo

Tabela 6 - Exposição do E_{max} e a AUEC₂₄ da Opicapona em comparação com placebo. Os dados traduzem a aplicação do regime de dosagem *once-daily* durante oito dias, sendo referidos os valores do primeiro e último dia do estudo. Adaptado de (Rocha et al., 2013).

Dose (mg)	Dia	E_{max}			AUEC ₂₄		
		%	95% CI	<i>p value</i>	%·h	95% CI	<i>p value</i>
5	1	38,1	-26 - 103	NS	565	-87 - 1218	NS
	8	69,9	46 - 94	<0,0001	1329	865 - 1793	<0,0001
10	1	48,6	-16 - 113	NS	811	159 - 1464	<0,05
	8	82,8	59 - 107	<0,0001	1601	1137 - 2065	<0,0001
20	1	52,7	-12 - 117	NS	1119	467 - 1772	<0,001
	8	89,9	66 - 114	<0,0001	1768	1305 - 2232	<0,0001
30	1	57,7	-7 - 122	NS	1329	676 - 1981	<0,0001
	8	98,0	74 - 122	<0,0001	1945	1483 - 2410	<0,0001

AUEC₂₄ - área sob a curva efeito-tempo desde o momento zero até às vinte e quatro horas pós-dose, E_{max} - efeito máximo, NS - estatisticamente irrelevante

2.4 Discussão de resultados

Com a análise da tabela 1, e da figura 14 constata-se que tanto o C_{max} como a AUC (seja a AUC_{Last} ou a AUC_{0-∞}) aumentam de modo direto com a dose, sugerindo que a extensão da absorção da opicapona, e consequente exposição sistêmica, é dependente da dose [17]. Este fato é deveras importante, na medida em que na necessidade de um aumento das concentrações plasmáticas poder-se-á recorrer a um simples aumento da dose, com a certeza de que os níveis plasmáticos decerto irão aumentar.

Por outro lado o tempo de ocorrência de C_{max} (t_{max}) varia de forma irregular entre as dosagens usadas, não sendo possível tirar inferências, a não ser a sua independência direta da dose. Este fenómeno, associado aos aumentos do C_{max} e da AUC, poderá ser indicativo de que a absorção, na gama de doses estudadas, não é um processo saturável.

Na medida em que o tempo de meia vida permanece moderadamente constante entre as cinco primeiras dosagens (entre as 10 mg e as 200), poder-se-á conjurar que a cinética de eliminação é de ordem zero ou não linear, ou seja, realiza-se a uma taxa constante independente da dose. No momento em que se administram dosagens iguais ou superiores a 400 mg, denota-se um aumento demarcado do tempo de meia vida, que, pelos dados estudados se assume ser dependente da dose, tornando-se assim num processo cinético de ordem um (dependente da dose). O momento exato em que a cinética de eliminação se “converte” de um processo de ordem zero para um processo de ordem um, não é possível estabelecer através dos dados apresentados, pelo que estudos minuciosos deverão ser desenvolvidos a fim de verificar estas premissas.

A tabela 2 indica-nos que após administrações consecutivas (em intervalos de vinte e quatro horas) ocorre uma ligeira acumulação de fármaco, uma vez que os valores para C_{max} obtidos ao oitavo dia são superficialmente/ligeiramente superiores aos obtidos no primeiro [13]. Curiosamente, esta ocorrência tende a diminuir com o aumento da dose, para até se inverter na última dosagem em estudo (30 mg), podendo este fato estar associado à adaptação mais rápida do organismo/indução mais célere dos mecanismos de eliminação. Contudo, o tempo de ocorrência de C_{max} , (i.e., t_{max}) não apresenta um padrão decifrável, na medida em que se na concentração de 5 mg este parâmetro aumenta no último dia, nas restantes dosagens sofre um declínio. Não sendo possível traduzir estes valores, com certeza em inferências concretas, um nova abordagem/repetição do estudo, com patamares de dosagem inferiores (2,5 mg) e com início abaixo da marca dos 5 mg será uma possível solução.

Escrutinando os valores para a AUC_{0-Last} , percebe-se que a mesma aumenta entre o primeiro e o oitavo dia para as dosagens 5 mg, 10 mg e em muito menor extensão, para a dosagem 30 mg. Este fato traduz-se numa possível acumulação de fármaco (no organismo) entre o primeiro e o oitavo dia. Inexplicavelmente, para a dosagem de 20 mg o valor apontado para o último dia é inferior ao medido no primeiro.

Com o aumento, entre doses, dos valores terminais (ao oitavo dia) para $AUC_{0-∞}$ confirma-se que com o aumentar da dose, a exposição sistémica ao fármaco aumenta [13].

Através da interpretação dos valores do tempo de meia vida, e apesar de este ser um valor de magnitude reduzida (de ordem compreendida entre 1h e 1,5h), para as concentrações 10 mg, 20 mg e 30 mg a variação durante os oitos dias é irrelevante.

Não tendo disponíveis valores para as concentrações mais baixas (5mg e 10mg) e por não terem sido calculados pela fonte [13], ter-se-á de reconhecer que não ocorre acumulação de

fármaco nas doses compreendidas entre os 20 mg e os 30 mg, uma vez que o fator de acumulação (R_0) se encontra muito próximo do valor unitário.

No que concerne à vertente renal, e observando os valores descritos na tabela 3, nota-se que um aumento na dose administrada se traduz num incremento da taxa de eliminação urinária (R_{max}) do metabolito BIA-1106, revelando-se assim a existência de dependência deste processo da dose. A escolha da quantificação do metabolito BIA-1106 prende-se com o fato de que tanto os níveis de opicapona, como de os restantes metabolitos na urina, não permaneceram acima do limite inferior de quantificação (50 ng/mL) [17].

Tendo em consideração o diferencial entre dois valores de R_{max} consecutivos (i.e., $R_{max (n+1)} - R_{max (n)}$), chega-se à conclusão que o valor obtido para o intervalo compreendido entre as 100 mg e as 200 mg e, em maior extensão, o calculado para o intervalo entre as 400 mg e as 800 mg, se encontram abaixo do que seria expectável, apesar da duplicação de dose. Curioso será constatar que o valor imediatamente a seguir (i.e., os valores para os intervalos 200 mg a 400 mg e 800 mg a 1200 mg) têm uma amplitude superior, compelindo assim à existência de uma indução da eliminação renal.

Corroborando esta hipótese, estão os dados obtidos para a $AURC_{0-Last}$ e para a Amt_{CUM} que aumentam de modo paralelo com o aumento da dose, sendo evidente uma elevação acentuada no intervalo compreendido entre as 200 mg e as 400 mg (4973 nmol) e no compreendido entre as 800 mg e as 1200 mg (5905 nmol). O decréscimo enunciado anteriormente também se verifica nos intervalos anunciados.

Tabela 7 - Diferencial entre os valores de R_{max} , $AURC_{0-last}$ e Amt_{CUM}

Dose	R_{max}	Diferença entre $R_{max (n+1)}$ e $R_{max (n)}$	$AURC_{0-last}$	Diferença entre $AURC_{0-last (n+1)}$ e $AURC_{0-last (n)}$	Amt_{CUM}	Diferença entre $Amt_{CUM (n+1)}$ e $Amt_{CUM (n)}$
(mg)	(nmol/h)	(nmol/h)	(nmol)	(nmol)	(nmol)	(nmol)
10	75	113	286	467	371	627
25	188	214	753	1122	998	1258
50	402	251	1875	709	2256	1122
100	653	137	2584	733	3378	601
200	790	868	3317	4973	3979	93560
400	1658	574	8290	3359	97539	-84436
800	2232	1590	11649	5905	13103	8170
1200	3822		17554		21273	

Amt_{CUM} - quantidade cumulativa de fármaco excretado na urina, $AURC_{0-last}$ - área sob a curva de excreção urinária do momento zero até à última concentração observada, R_{max} - taxa máxima de excreção urinária

Adicionalmente, e com o auxílio dos dados apontados para $t_{\max-u}$, nota-se que, apesar do mesmos se manterem constantes (duas horas) durante a maioria do estudo, sofrem um aumento aquando da utilização de 800 mg (duas horas e meia) para que no próximo patamar (1200 mg) sofram uma redução para um valor abaixo da moda (uma hora e meia). Tendo este conhecimento em conta facilmente se depreende que por algum motivo (e.g., saturação de uma via de eliminação e/ou de metabolização) ao usar a dosagem de 800 mg se prolonga o tempo de ocorrência R_{\max} e que com o uso de 1200 mg o $t_{\max-u}$ é reduzido, enquanto que R_{\max} aumenta, o que favorece a hipótese da existência de indução da excreção renal.

Uma chamada de atenção deverá ser feita para o valor de Amt_{CUM} , correspondente à dose de 400 mg, que dada a sua magnitude, e conseqüente desenquadramento, deverá ser considerado como uma irregularidade, não sendo portanto valorizado.

No respeitante à recuperação de fármaco na urina, apesar de os valores para as concentrações iniciais se elevarem com o aumento da dose, nota-se que a partir das 200 mg a percentagem de fármaco recuperado na urina diminui, incitando a existência/indução de um mecanismo paralelo de eliminação (e.g. eliminação hepatobiliar).

Analisando a tabela 4, nota-se que com o aumento da dosagem (entre o patamar da dose correspondente a 5 mg e as 20 mg) ocorre indução da eliminação renal do metabolito BIA-1106, sendo esta ocorrência validada pela elevação do R_{\max} , $AURC_{0-Last}$ e Amt_{CUM} , com o aumento simultâneo das doses. Os valores para t_{\max} permanecem inalterados durante todo o percurso do estudo.

Referência deverá ser feita aos valores obtidos para a dose de 30 mg, uma vez que os mesmos contrastam de forma acentuada com os restantes dados/inferências, pelo que se depreendeu não ser viável tê-los em consideração. De modo a ser esclarecida a etiologia de tal discrepância/correção dos dados obtidos, o mais sensato seria a repetição do estudo da dosagem referida (30 mg).

Certamente não existe melhor ramo das ciências para comprovar o efeito terapêutico de qualquer fármaco que a análise estatística. Inúmeras são as ferramentas disponíveis, mas nenhuma terá a objetividade e a popularidade de que a análise de variância [ANALYSES OF VARIANCE (ANOVA)] desfruta [19]. O estudo ANOVA permite analisar a diferença entre os dados obtidos experimentalmente para a opicapona e os obtidos para o placebo (efeito teórico farmacológico nulo), sendo portanto um meio estatístico eficaz de testar hipóteses. O presente estudo foi desenvolvido no modelo de efeito fixo, que analisa a variância após a aplicação de um estímulo (neste caso a administração de opicapona), permitindo identificar/encontrar alterações na resposta (atividade da S-COMT).

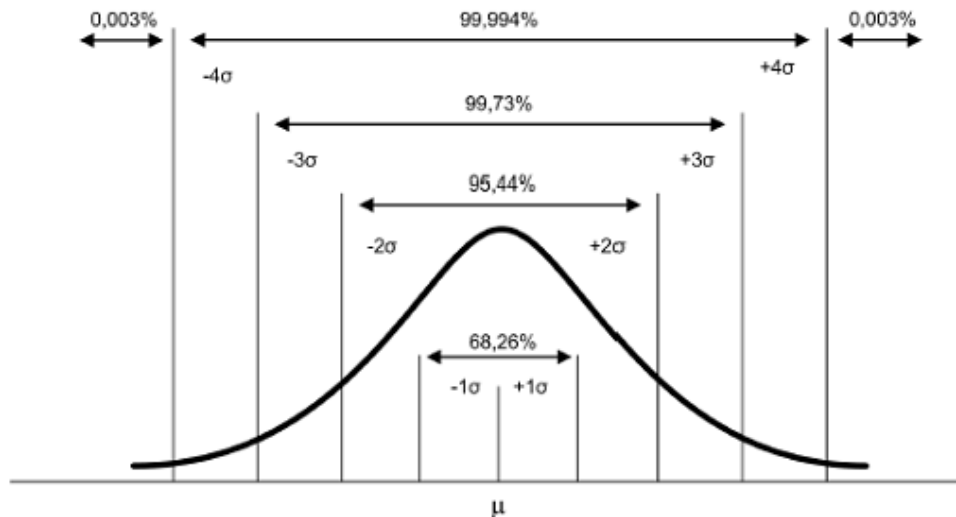


Figura 15 - Representação gráfica de uma distribuição normal. Adaptado de <http://www.portalação.com.br/sites/default/files/EstatisticaBasica/figuras/distribuicaoNormal/normal3.PNG>

Associada a estes estudos estatísticos encontra-se a hipótese nula, que mais não é que a afirmação da não relação entre dois fenómenos medidos. Na obtenção de novos conhecimentos (entenda-se, investigação científica) tenta-se rejeitar a hipótese nula como meio de obter significância para dados obtidos [20]. Esta significância é atribuída através do *p value* que quando se encontra abaixo de um determinado limite, assegura que os valores gerados não são aleatórios, garantindo assim a significância estatística dos resultados [21]. O valor a partir do qual *p value* permite rejeitar a hipótese nula varia de acordo com os autores, sendo geralmente aceite valores inferiores a 0,02.

De notar ainda que os resultados obtidos foram agrupados em intervalos de confiança de valor igual a 95%, o que se revela moderadamente abrangente. No “centro” desta distribuição encontrar-se-ão os valores com maior incidência (ou moda, μ na figura 15). Por análise da tabela 5, compreende-se que com o aumento da dose, ocorre um aumento da percentagem de enzima inibida, sendo a magnitude deste evento menor à medida que a dose aumenta. Também é perceptível que o aumento de dose só é benéfico até as 100 mg/200 mg, valores a partir dos quais não se verifica aumento da inibição da S-COMT.

Escrutinando os valores apontados para os intervalos de confiança, constata-se que existe uma grande amplitude intra-grupo. Uma primeira justificação poderá ser a variabilidade genética entre indivíduos, que se nos casos em que a enzima se encontra sobre-expressa (ou com uma velocidade catalítica superior) irá “diminuir os resultados terapêuticos” da opicapona, o inverso irá originar um aumento. Exemplo disto são os valores obtidos para as 100 mg que, no extremo inferior apresentam uma inibição de 66,8%; para que no extremo oposto se encontrem valores na ordem dos 129,2%. De realçar ainda que a presença de valores de inibição acima dos 100% tanto poderá ser justificada por fatores genéticos, como pelo uso de um valor *baseline* para ação da S-COMT (e.g. constante catalítica, constante de

dissociação, constante de dissociação do complexo COMT-AdoHcy-opicapona) que não se enquadre em todos os indivíduos intervenientes no estudo.

Uma vez que todos os valores citados para a variável *p value* são inferiores a 0,02; poder-se-á afirmar que os mesmos são estatisticamente significativos. Para as 10 mg o *p value* encontra-se muito próximo do valor limite (0,02). Apesar do efeito terapêutico ser confirmado pelas restantes dosagens (tanto pelos valores obtidos, como pelos valores de *p value*), poder-se-á conjurar que a administração de 10 mg terá um efeito tão ligeiro que poderá não se adequar ao regime *once-daily*.

Reunindo a informação presente na tabela 6, apreende-se que com a administração continuada (oito dias) de opicapona tende-se a aumentar a magnitude da resposta induzida, mesmo com a manutenção da dosagem. Esta premissa verifica-se para todas as concentrações estudadas, sendo a sua evidência maior com o uso de doses superiores. Este fenómeno poder-se-á dever ao elevado tempo de permanência do complexo ternário formado, que sendo muito superior (por defeito, sessenta e uma horas) ao intervalo entre administrações (vinte e quatro horas), potencia/aditiva o efeito da dose seguinte. Isto é, como o efeito da dose anterior ainda se encontra presente, o efeito resultante de uma nova administração será o resultado da soma do efeito remanescente e o efeito induzido pela nova administração.

Valores negativos para os limites inferiores dos intervalos de confiança poderão ter a sua origem em génotipos que codifiquem S-COMT com elevada capacidade/velocidade catalítica. Estas características poderão ser de tal forma elevadas/demarcadas que o modelo usado para o cálculo da percentagem de inibição da S-COMT não seja capaz de “compensar” este fenómeno.

Uma vez que o intuito da tabela 6 é tornar evidente o efeito cumulativo de várias dosagens consecutivas de opicapona, os valores de *p value* que foram considerados irrelevantes pela fonte não assumem importância em termos práticos na realização de inferências relacionadas com a ação cumulativa da opicapona. A presença de valores negativos para os valores do início do estudo (dia 1) não inviabilizam as conclusões tiradas anteriormente.

Por último, mas não menos importante, convém realçar a diferença entre a idade dos intervenientes no estudo (19-45 anos) e a idade da população que provavelmente terá maior benefício com o uso deste principio ativo (≥ 60 anos). Esta disparidade assume uma importância acrescida dada a vicissitude da composição quantitativa corpórea com o avançar da idade. Estas alterações encontram-se nas percentagens de tecido adiposo, água e demais componentes, podendo portanto induzir variações na farmacocinética dos fármacos em estudo [22].

De entre estas variações, refere-se o volume de distribuição que, para além de ser influenciado por outros fatores, varia com a percentagem de massa adiposa e magra. No idoso a massa magra tende a diminuir ao passo que o peso corpóreo total tende a aumentar através

do aumento da quantidade de tecido adiposo, transitando de 18% para 36% no sexo masculino e de 33% para 48% no sexo feminino (figura 16). Paralelamente ocorre a diminuição dos níveis de água total e da massa magra (em particular a massa muscular esquelética), podendo ser alterada a distribuição e/ou diluição destes fármacos em determinados compartimentos.

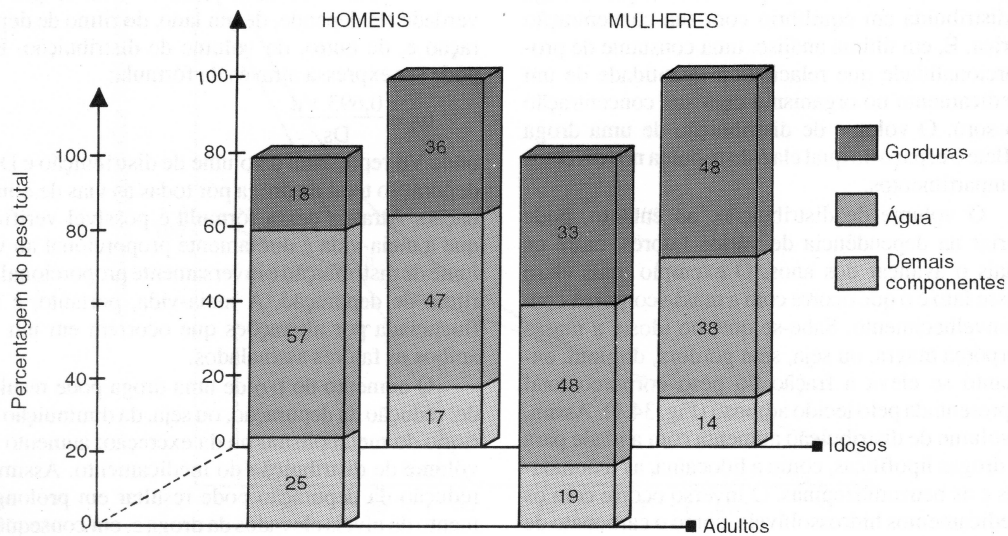


Figura 16 - Composição corpórea em gorduras, água e demais componentes em termos percentuais. Adaptado de Geriatria: Fundamentos, Clínica e Terapêutica.

Indo um pouco mais longe, poder-se-á afirmar que com o decorrer dos anos, e a consequente alteração das percentagens de massa adiposa e água, o volume de distribuição tenderá a aumentar para os fármacos lipofílicos, diminuindo para os fármacos hidrofílicos. Uma vez que o volume de distribuição também é influenciado pelos níveis plasmáticos de albumina, e dada a diminuição característica dos seus valores com a senescência, será expectável alterações nos níveis de fármaco circulante.

Para além do enunciado, o processo de absorção também se encontra alterado, uma vez que muitos dos fatores que influenciam a sua extensão se alteram com a idade, sendo comumente aceites alterações na secreção ácida do estômago (hipocloridria ou acloridria associada à diminuição da secreção/produção de histamina), aumento do tempo do esvaziamento gástrico, alterações na motilidade intestinal (aceleração ou diminuição do trânsito intestinal), alterações no fluxo mesentérico e a diminuição do número e da capacidade de absorção dos enterócitos. Alterações estruturais na parede intestinal, como a diminuição das vilosidades e a redução da área da superfície mucosa também estão implicadas na variação da absorção [22].

A taxa de eliminação de fármacos também poderá sofrer uma redução (tanto no processo de metabolização como no de excreção), sendo expectável uma elevação dos níveis séricos, como consequência do aumento do tempo de meia vida (figura 17), tendo esta premissa origem na queda dos níveis de filtração glomerular (entre 35% e 50%).

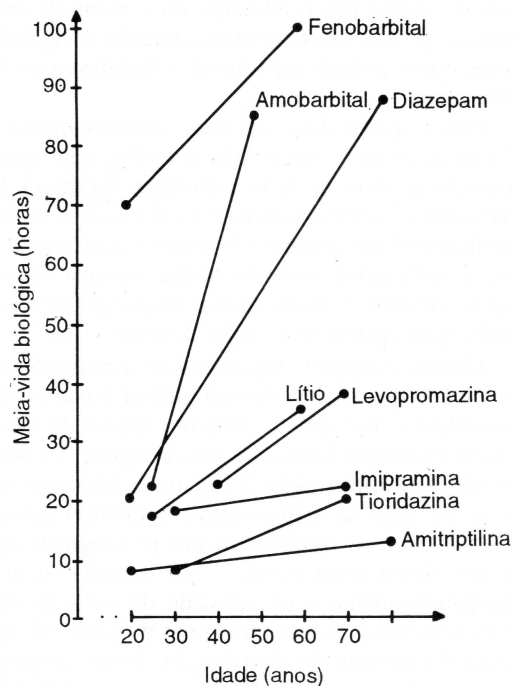


Figura 17 - Variação do tempo de meia vida de alguns fármacos de ação predominante no sistema nervoso central em função da idade. Adaptado de *Geriatrics: Fundamentos, Clínica e Terapêutica*.

Segundo alguns autores (Kitani e Cols) [23, 24] a excreção hepatobiliar também poderá sofrer alterações (em específico a taxa de eliminação,) condicionando o aumento do tempo de meia vida e portanto o tempo de permanência do composto no organismo. As reações de metabolização de fase I poderão ser influenciadas pelo avanço da idade, ao passo que as reações de fase II não aparentam ser afetadas pela senescência.

3. Conclusão

Ter-se-á que assumir que foi um feito engenhoso aumentar o tempo de permanência do complexo COMT-Inibidor através do aumento da estabilidade do produto formado, sendo evidente a mais-valia que a opicapona representa para a sociedade, permitindo, aquando da sua comercialização, os tão desejados “ganhos em saúde”.

Não será de estranhar, dada a natureza humana, que se queira ir ainda mais longe, tornar o *avant-garde* contemporâneo num futuro ainda mais brilhante.

Tendo como objetivo o bem-estar dos doentes, e através do saber científico acumulado ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tentar-se-ão propor alternativas viáveis que tornem um fármaco excepcional, num produto de saúde exequível e extraordinário, que permita à população que padece de Parkinson beneficiar do esforço por detrás do desenvolvimento da opicapona.

Iniciando pelo mais verosímil, e dado o estágio de desenvolvimento em que a opicapona se encontra (ensaios clínicos), será mais acertado começar pela exploração das opções galénicas.

Muitas são as formas farmacêuticas disponíveis atualmente, mas certamente que as formulações de libertação prolongada encontram nesta situação uma oportunidade de demonstrar o seu benefício acrescido nos produtos farmacêuticos.

Como é conhecido, as perturbações motoras associadas à doença de Parkinson sofrem flutuações (característico efeito “*on-off*”), estando a origem deste fenómeno na depleção de dopamina das fendas sinápticas. Atualmente estas flutuações são compensadas pela administração continuada de um precursor da dopamina (levodopa) em associação com um inibidor da COMT (iCOMT). Contudo, este efeito permanece demarcado, verificando-se a presença do efeito “*on-off*” aquando do decréscimo dos níveis de dopamina.

Facilmente se perceberá que o ideal será diminuir o número de administrações, através do aumento do tempo de ação farmacológica. É neste contexto que a opicapona tende a demonstrar o seu real benefício, podendo ser adequada (conforme a dose administrada) a um regime *once-daily*.

As Formas Farmacêuticas de Libertação Modificada (FFLM) tendem a ser benéficas neste caso, na medida em que permitem modular a libertação do fármaco, através do aumento ou diminuição da dissolução, com o objetivo de prolongar o seu efeito terapêutico, libertar o princípio ativo num local específico e/ou após um determinado período de tempo [25].

Neste caso em particular será benéfico “agendar” a libertação de opicapona duas horas antes da administração de levodopa, conseguindo-se assim níveis ótimos de inibição da COMT

periférica sem o uso de doses elevadas, nem tomas frequentes. A libertação prolongada de opicapona, apesar de ser um conceito atrativo apresenta algumas restrições, na medida que uma inibição sustentada da COMT periférica poderá trazer complicações.

A libertação “cronometrada” poderá ser alcançada através do uso de sistemas multiparticulados (*e.g.* granulados, pellets) veiculados em cápsulas (duras ou moles) ou através da criação de um sistema monolítico no qual seja possível a dissolução de fármaco em intervalos regulares, por exemplo um sistema composto por várias camadas de revestimento e princípio ativo alternadas.

Reservas aplicam-se à *compliance* do doente, que num regime rígido como o enunciado, terá que cumprir inexoravelmente os horários de toma.

Levado ao extremo, poder-se-ia criar um produto farmacêutico que, para além da inclusão e libertação programada, de opicapona e levodopa, suprima as necessidades terapêuticas do doente durante um período de tempo alargado (por exemplo, uma semana). Tal fato não só iria aumentar a qualidade de vida do doente, como também permitia assegurar o cumprimento do regime terapêutico instituído.

Através da discussão dos resultados, e aplicando o princípio de que quanto menor a quantidade de fármaco administrada, menor a probabilidade de interações¹⁰, depreende-se que a gama de concentrações disponíveis para comercialização deverá estar compreendida entre as 20 mg e as 200 mg, uma vez que é neste intervalo que se encontram os valores racionais (e máximos) de inibição da COMT.

Adicionalmente, poder-se-á ter em atenção o tempo de meia vida curto que a opicapona apresenta, podendo, através de algumas modificações estruturais, ser aumentado. Ter-se-á que ter sempre em conta que este é um processo difícil, na medida em que o organismo humano, apesar de amplamente estudado, apresenta desafios complexos.

Inicialmente será benéfico o aumento do tempo de meia vida plasmático da opicapona, uma vez que, mais fármaco estará disponível para inibir a COMT, permitindo a redução das dosagens. Tal objetivo poderá ser alcançado com o aumento do volume de distribuição (uma vez que é inversamente proporcional ao tempo de meia vida de eliminação [22], através do aumento da percentagem de opicapona associada às proteínas plasmáticas. O aumento de ligação às proteínas plasmáticas poderá ser realizado com a inclusão de grupos polares (*e.g.*, -OH) em pontos chave.

¹⁰ De importância elevada uma vez que a população alvo (idosos) tende a consumir um elevado número de princípios ativos distintos, dado o aparecimento de várias patologias associadas à senilidade (*e.g.* hipertensão, diabetes).

Uma vez que o principal metabolito presente no plasma deriva da sulfatação da opicapona [17], é evidente que a proteção do grupo hidroxilo “alvo” trará benefícios, no que diz respeito ao aumento do tempo de meia vida. Isto poderá ser realizado através da inclusão de um grupo protetor ou através da substituição do mesmo por outro elemento.

No entanto, alterações estruturais com vista ao aumento de atividade farmacológica, serão infrutíferas, na medida em que tendo a opicapona sido desenvolvida com recurso a modelos informáticos da COMT, pouca será a margem de melhoria.

Apesar do achado científico que este fármaco representa no tratamento da doença de Parkinson, a comunidade científica não poderá deixar de ter em conta a multiplicidade de fatores associados ao desenvolvimento desta doença, procurando resolução para as restantes etiologias descritas na literatura.

Termino fazendo um apelo à comunidade científica para que não se deixem acomodar com as descobertas que fazem as notícias do dia, pois é através da curiosidade e da insistência que a Humanidade tem feito grandes progressos.

4. Bibliografia

1. Shargel, L., S. Wu-Pong, and A.B.C. Yu, *Applied biopharmaceutics & pharmacokinetics*. 5th ed. 2005, New York: Appleton & Lange Reviews/McGraw-Hill, Medical Pub. Division. xx, 892 p.
2. Tozer, T.N. and M. Rowland, *Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics : the quantitative basis of drug therapy*. 2006, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. x, 326 p.
3. Serafim Guimarães, W.O., *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas: manual de farmacologia e farmacoterapia*. 2004, Porto Editora: Porto.
4. *ICH Topic E 8 - General Considerations for Clinical Trials* Março 1998.
5. Borroni, B., et al., *Genetic correlates of behavioral endophenotypes in Alzheimer disease: role of COMT, 5-HTTLPR and APOE polymorphisms*. *Neurobiol Aging*, 2006. **27**(11): p. 1595-603.
6. Serretti, A., P. Olgiati, and D. De Ronchi, *Genetics of Alzheimer's disease. A rapidly evolving field*. *J Alzheimers Dis*, 2007. **12**(1): p. 73-92.
7. Pankratz ND, W.J., Foroud T. *Parkinson Disease Overview*. GeneReviews™ 2009; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1223/>.
8. Kim, S.J., et al., *Parkin cleaves intracellular alpha-synuclein inclusions via the activation of calpain*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(43): p. 41890-9.
9. Morley, J.F., et al., *Genetic influences on cognitive decline in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2012. **27**(4): p. 512-8.
10. Schultz, E., E. Nissinen, and S. Kaakkola, *Determination of catechol-O-methyltransferase activity in erythrocytes by high performance liquid chromatography with electrochemical detection*. *Biomed Chromatogr*, 1989. **3**(2): p. 64-7.
11. Fiocco, A.J., et al., *COMT genotype and cognitive function: an 8-year longitudinal study in white and black elders*. *Neurology*, 2010. **74**(16): p. 1296-302.
12. Harrison, P.J. and E.M. Tunbridge, *Catechol-O-methyltransferase (COMT): a gene contributing to sex differences in brain function, and to sexual dimorphism in the predisposition to psychiatric disorders*. *Neuropsychopharmacology*, 2008. **33**(13): p. 3037-45.
13. Rocha, J.F., et al., *Opicapone: a short lived and very long acting novel catechol-O-methyltransferase inhibitor following multiple-dose administration in healthy subjects*. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.
14. Kiss, L.E., et al., *Discovery of a long-acting, peripherally selective inhibitor of catechol-O-methyltransferase*. *J Med Chem*, 2010. **53**(8): p. 3396-411.
15. Bonifacio, M.J., et al., *Opicapone: Characterization of a novel peripheral long-acting catechol-O-methyltransferase inhibitor*. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2012.
16. Brooks, D.J., *Safety and tolerability of COMT inhibitors*. *Neurology*, 2004. **62**(1 Suppl 1): p. S39-46.

17. Almeida, L., et al., *Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of opicapone, a novel catechol-O-methyltransferase inhibitor, in healthy subjects: prediction of slow enzyme-inhibitor complex dissociation of a short-living and very long-acting inhibitor*. Clin Pharmacokinet, 2013. **52**(2): p. 139-51.
18. Palma, P.N., et al., *Computation of the binding affinities of catechol-O-methyltransferase inhibitors: multisubstate relative free energy calculations*. J Comput Chem, 2012. **33**(9): p. 970-86.
19. Jacques, S., *Bioestatística: Princípios e aplicações*. 2007: Artmed.
20. Fisher, R.A., *The Design of Experiments*. 9 ed. 1971: Macmillan.
21. Goodman, S., *Toward Evidence-Based Medical Statistics 1: The P Value Fallacy*. Annals of Internal Medicine, 1999. **130**.
22. FILHO, E.N., Matheus, *geriatria: Fundamentos, Clínica e Terapêutica*. 2000, São Paulo: Editora Atheneu.
23. Kanai, S., Y. Sato, and K. Kitani, *The effect of age on the biliary transport maximum (T_m) of bile salts in rats*. Arch Gerontol Geriatr, 1992. **14**(2): p. 101-15.
24. Kanai, S., et al., *The age-dependent decline in the biliary transport maximum of conjugated sulfobromophthalein in the rat*. Arch Gerontol Geriatr, 1988. **7**(1): p. 1-8.
25. Pezzini, B.R., S.M. A., and H.G. Ferraz, *Formas farmacêuticas sólidas orais de liberação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados*. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2007. **43**.

Capítulo 2 - Estágio - Farmácia Comunitária: Farmácia Portela

1. Introdução

A Farmácia de Oficina é considerada como um espaço comercial, onde se realiza o comércio a retalho de bens e serviços Farmacêuticos, assumindo o papel de elo de ligação entre o médico e o utente. Tem como principal objetivo a cedência segura e informada de medicamentos, reduzindo, assim, a morbilidade e mortalidade associada à toma de medicamentos, desenvolvendo o doente um papel central nas atividades do farmacêutico, e promovendo a saúde pública.

O estágio curricular desenvolvido no decorrer do presente ano letivo realizou-se na Farmácia Portela, que se poderá considerar como parte integrante da sociedade, estando sediada na cidade de Vila Nova de Gaia, distrito do Porto. Situa-se, portanto, na zona nobre da cidade, na imediação do Largo dos Aviadores. Esta é uma Farmácia com serviço permanente, o que implica que esteja em funcionamento durante vinte e quatro horas, sete dias por semana.

Para além de medicamentos, estão também disponíveis, para venda, produtos ortopédicos, produtos naturais, suplementos alimentares, produtos de puericultura, alimentação especial, cuidados corporais, material de apoio geriátrico, homeopáticos, manipulados, entre outros produtos e serviços [1].

A Direção Técnica é, desde 1979, da responsabilidade da Dr.^a Maria da Graça Camarinha, tendo à sua disposição uma equipa constituída por sete Farmacêuticos, sete Técnicos Auxiliares de ação Farmacêutica, um Administrativo e dois Auxiliares. Afeto à farmácia, encontra-se também um Diretor de Recursos Humanos.

Nesta farmácia, é usado o programa Winphar 5.03¹¹.

¹¹ Acreditado pelo INFARMED.

2. Aprovisionamento da Farmácia

Tendo a Farmácia de Oficina por base a venda a retalho de produtos farmacêuticos¹² e no espaço temporal em que o cliente se encontra nela, não será novidade que exista a necessidade permanente de um *stock* cuja flexibilidade seja adequada.

A construção de um *stock* com estas características só é possível através da relação saudável entre as Farmácias de Oficina e a Indústria Farmacêutica e/ou Fornecedores. Apesar da comodidade existente na relação com os fornecedores ser uma mais-valia, a relação direta com a indústria farmacêutica, como será de esperar, também tem as suas benesses, apesar de que, para tal, se tenham de cumprir determinados objetivos/volumes de compra¹³.

Numa era em que a informática assumiu um papel relevante na sociedade, não é de estranhar que também as Farmácias beneficiem das novas tecnologias, podendo a interação entre os fornecedores e as Farmácias ser feita de modo rápido e eficiente, através do uso da internet¹⁴. O pedido urgente de produtos também pode ser realizado por telefone.

A relação com a Indústria Farmacêutica tende a ter contornos mais conservadores, passando o processo de negociação pela interação direta entre o Diretor Técnico e o representante legal do laboratório em questão, sendo gerada uma nota de encomenda manual.

2.1 Nota de encomenda

Quando as existências se encontram abaixo do valor considerado como “*stock* mínimo”, o sistema informático emite um alerta ao operador que, naquele momento, se encontra a fazer a nota de encomenda.

No ecrã afeto ao pedido de produtos por via eletrónica, é possível verificar quais as existências atuais, o histórico de consumos, os fornecedores e quais aqueles que conferem as chamadas “condições de aquisição” ou promoções¹⁵, entre outras informações. Na coluna respetiva, dever-se-á colocar o número correspondente ao fornecedor a que se quer realizar a encomenda.

Uma vez terminada a seleção dos produtos, a nota de encomenda é enviada para os fornecedores, através do *software*, com recurso à internet.

A elaboração destes pedidos segue um horário próprio, de modo a ser possível estimar a hora de chegada dos produtos. Esta estimativa é feita tendo por base uma tabela em que é

¹² Entre outros.

¹³ Também designado de rapel.

¹⁴ Recorrendo ao uso do programa informático respetivo.

¹⁵ Geralmente consistem na oferta de uma unidade na compra das estipuladas pelo fornecedor.

discriminada a hora a que se fez o pedido e a hora a que se poderá esperar que este chegue. A hora adiantada por este documento não é absoluta, mas sim aproximada.

2.2 Entrega dos produtos

Uma vez feita a nota de encomenda, resta aguardar que os motoristas do fornecedor em questão se desloquem à farmácia.

O transporte de medicamentos é feito com recurso a caixotes de cartão ou às chamadas “banheiras”, que mais não são que contentores de plástico, com coloração específica de cada fornecedor¹⁶.

Por vezes, entre estas “banheiras”, encontram-se unidades que vêm com a inscrição “Medicamentos de frio/Estupefacientes/Especiais” que devem ter uma atenção especial e prioritária por parte do operador, dado as suas condições de armazenamento e/ou precauções especiais.

Aquando da descarga, as “banheiras” são colocadas na divisão designada para o efeito, receção de encomendas, cujo acesso é feito diretamente através da área utilizada pelos demais utentes da farmácia. Será sempre necessário confirmar o número de volumes entregues, com o que consta na guia de remessa. Quando tudo estiver conforme, poder-se-á rubricar o duplicado da guia de remessa/PDA¹⁷ e iniciar a receção eletrónica dos produtos.



Figura 1 - Divisão de Receção de Encomendas.

¹⁶ Poderão ser laranja, verdes, azuis, etc.

¹⁷ Do motorista, pertencente ao fornecedor.

2.3 Receção Informática dos produtos

Quando todas as “banheiras” se encontram na posse da farmácia, será necessário abrir as mesmas e localizar a respetiva fatura, tendo em atenção que um aglomerado de “banheiras”, mesmo que do mesmo fornecedor, poderá corresponder a mais que uma nota de encomenda, pelo que terá obrigatoriamente mais do que uma fatura.

Uma vez encontrada(s) a(s) fatura(s), dar-se-á início ao processo de inserção dos produtos no *software*, que mais não é do que a disponibilização informática dos mesmos. No início deste passo, será necessário ter em atenção a natureza do pedido, i.e., se foi realizado informaticamente ou pelo telefone, uma vez que o método de inserção varia¹⁸.

O processo de introdução no sistema passa pela leitura do código de barras/CNP¹⁹ e da inserção do número de unidades constantes na “banheira”. Se as existências anteriores forem nulas, será benéfico introduzir a validade inscrita na embalagem.

Proceder-se-á rotineiramente deste modo até que todos os produtos contidos nas “banheiras”, ou na fatura, estejam informaticamente disponíveis.

Na eventualidade de na encomenda estarem presentes estupefacientes e/ou benzodiazepinas e/ou psicotrópicos, virá sempre um documento do fornecedor, descrevendo quais as substâncias contidas, entre outras informações (Anexo 1). Este documento é composto por duas partes idênticas, ficando uma na posse da farmácia e outra que será remetida para o respetivo fornecedor no final do mês.

2.4 Conferência da Fatura

Quando todos os produtos estiverem inseridos no sistema, será necessário confirmar os valores para cada produto, bastando para tal confirmar/corrigir os preços de custo, usando os valores provenientes do fornecedor.

Nota: O Preço de Venda ao Público (PVP) das Especialidades Farmacêuticas nunca poderá ser alterado por iniciativa das Farmácias, é um valor estipulado pelas entidades responsáveis²⁰.

Os valores totais constantes na fatura têm de ser idênticos, ou, para efeitos práticos, muito semelhantes, aos valores adiantados pelo *software*. A não concordância entre estes dois

¹⁸ Nos pedidos realizados pelo telefone, não se encontram registos no *software*, pelo que se terá que reacionar como pedido direto.

¹⁹Código Nacional do Produto, número composto por sete dígitos que identifica, de forma inequívoca, todos os produtos.

²⁰ INFARMED.

valores pressupõe um erro do fornecedor ou do operador afeto à farmácia que realizou o processo.

Se tudo estiver concordante, procede-se à impressão de folha de confirmação/conferência originada pelo *software*, anexando-se a mesma à fatura, rubricando-se ambas as folhas. Estes documentos são colocados nos tabuleiros, que se encontram discriminados por fornecedor (Cooprofar, OCP Portugal, Alliance Healthcare, Cofanor e outros).

Nas encomendas feitas diretamente com a Diretora Técnica, tem que ser confirmado que o que consta na nota de encomenda, que se encontra previamente na capa dos pedidos diretos, é o que efetivamente foi recebido, uma vez que estes parâmetros não vão estar disponíveis no computador.

2.4.1 Cálculo do Preço de Venda ao Público dos Medicamentos Éticos [2]

O Preço de Venda ao Público (PVP) tem por base a comparação entre os preços, nos estádios de produção ou importação (PVA), em vigor nos países de referência²¹. A este PVA, acresce as margens máximas de comercialização dos armazenistas e farmácias, bem como a taxa de comercialização e o IVA, podendo este cálculo do PVP com IVA ser realizado pela fórmula (1):

$$PVP_{c/IVA} = (PVA + MgA + MgF + feeF + Taxa\ comercialização) \times 1,06 \quad (1)$$

em que:

MgA é a margem do armazenista;

MgF é a margem da Farmácia;

feeF é o valor fixo que acresce à margem percentual da Farmácia e varia conforme o escalão em que se insere o PVA;

1,06 é o fator que reflete a aplicação do IVA de 6%.

2.4.2 Cálculo do Preço de Venda ao Público de Outros Produtos de Saúde

Nesta categoria, são incluídos todos os produtos cujo estatuto legal não lhes confira o estatuto de medicamento ético, sendo designados genericamente por produtos não éticos (NET).

O seu PVP tem por base o preço de custo, acrescido da margem de comercialização, que, neste caso, assume o valor de 31%.

Todos os produtos provenientes da Ervanária, aquando da sua receção, já contêm o PVP, tornando-se o desconto atribuído à Farmácia na sua margem de lucro.

²¹ Espanha, França e Eslováquia.

Todos os produtos incluídos no campo da nutrição infantil, em especial os leites e as farinhas, apresentam um valor variável para a margem de comercialização, que depende diretamente das condições de aquisição.

2.4.3 Reclamações e Devoluções

Na eventualidade de um dos produtos se encontrar em condições de conservação ou integridade inaceitáveis, ou o número de unidades descrito na fatura não corresponder ao número real que se encontrava nas “banheiras”, ter-se-á que proceder a uma devolução ou reclamação, respetivamente.

Em ambos os casos, será obrigatório efetuar a devolução informática do produto, fazendo referência à fatura a que se refere e ao motivo pelo qual se faz a devolução/reclamação.

Com a abertura deste processo, será gerada uma nota de devolução que deverá ser guardada no respetivo tabuleiro, na bolsa do fornecedor em questão.

O passo seguinte será telefonar para o fornecedor competente, explicar a situação e aguardar que seja adiantada a resolução do problema. O acordado por telefone deverá ser inscrito na nota de devolução, juntamente com o nome do operador com quem se falou e a data e hora do telefonema. A resolução destas situações geralmente assenta num dos seguintes procedimentos:

- A. Restituição do produto em falta/danificado por um idêntico;
- ou
- B. Concessão de uma nota de crédito.

No caso de se ter de devolver o produto danificado ao fornecedor, este terá de ser corretamente acondicionado num saco, ao qual será anexado o original e duplicado da nota de devolução, implicando que o triplicado permaneça na farmácia.

2.5 Arrumação dos produtos

No início deste processo, convém fazer a distinção entre os produtos que são para exposição ao público e os demais, uma vez que é obrigatório, no caso dos primeiros, estar representado o PVP. Convém realçar, também, que, de modo a evitar furtos, devem ser colocados nestes um dispositivo de segurança, à semelhança dos encontrados nos demais recintos de comércio.

No caso dos medicamentos, e uma vez que se encontram arrumados nos módulos das gavetas, na área reservada aos funcionários, estas medidas não são necessárias.

De modo a diminuir o tempo inerente à arrumação dos medicamentos, estes são colocados num carro de transporte, que tem como função disponibilizar os medicamentos junto dos módulos de gavetas.

Uma vez que as gavetas se encontrem preenchidas na sua totalidade, os comprimidos e as cápsulas restantes são colocados no armazém de recurso²².

Todas a unidades excedentes, i.e., que não sejam passíveis de arrumação no respetivo local nem no armazém de recurso, serão encaminhadas para o armazém principal, que se encontra no piso inferior da farmácia, sendo o seu acesso feito por uma escada, presente na zona de receção de encomendas.

Neste armazém principal, encontram-se todos os produtos que não cabem nos respetivos locais, sejam eles produtos ortopédicos, dispositivos médicos²³, cosméticos, produtos de higiene e nutricionais. Os produtos encontram-se organizados por classes²⁴ e forma farmacêutica²⁵, sendo o ultimo critério a ordenação por ordem alfabética.

Nesta divisão, também é feito o controlo da temperatura e da humidade, como descrito nas Disposições Variadas.



Figura 2 - Carro de medicamentos.

²² A organização das especialidades farmacêuticas encontra-se descrita no capítulo “Ciclo de uma Prescrição Médica”.

²³ Têm fins comuns aos dos medicamentos, tais como prevenir, diagnosticar ou tratar uma doença humana, devendo atingir os seus fins através de mecanismos que não se traduzem em ações farmacológicas, metabólicas ou imunológicas.

²⁴ Sapatos Ortopédicos, Nutricionais, Cosméticos, Higiene, Dispositivos Médicos, Produtos Ortopédicos e Especialidades Farmacêuticas.

²⁵ No caso das especialidades farmacêuticas.

2.6 Liquidação das Faturas

A liquidação das faturas é da responsabilidade do administrativo dependente da Farmácia, sendo esta feita numa base quinzenal e com a autorização da Diretora Técnica.

Todas as faturas e respetivos comprovativos de pagamento têm que ser devidamente preparados e arquivados, podendo ser alvo de auditorias.

2.7 Produtos de uso Interno

Apesar de fisicamente todos os produtos darem entrada pela zona de receção de encomendas, nem todos são passíveis de introdução no sistema informático.

Nesta categoria, inserem-se os produtos de escritório, tendo, portanto, de incluir a inscrição manual de “uso interno” na fatura, sendo colocada no tabuleiro dos fornecedores diversos.

As matérias-primas também são abrangidas por esta disposição, sendo a sua responsabilidade do operador presente no laboratório, ficando a sua gestão à inteira responsabilidade do mesmo²⁶.

2.8 Pedidos Especiais

Na eventualidade de um cliente se dirigir à Farmácia e a satisfação do seu pedido passar pela aquisição de um produto cuja existência, naquele momento, seja nula, proceder-se-á à realização de um pedido especial, sem que seja imputado qualquer valor acrescido ao produto em questão.

Aquando da realização deste pedido, será necessário ficar com o contato do cliente, onde se encontra discriminado o nome e o contato telefónico.

Ainda antes de garantir a existência do produto junto do cliente, será necessário contactar os vários fornecedores, com o intuito de inquirir sobre a disponibilidade do mesmo e sobre quando será expectável a satisfação do pedido.

Uma vez garantida a sua chegada, será necessário preencher a devida folha onde, entre outras informações, consta o nome do cliente, o seu contato, o operador que fez o pedido, o(s) produto(s) solicitado(s), o fornecedor, etc.

Quando for feita a receção do produto na farmácia, o operador terá de confirmar junto das folhas referidas anteriormente se aquele produto se encontra reservado, tendo de, nesse

²⁶ Descrito em pormenor no capítulo “Laboratório”.

caso, proceder à sua separação física, colocando-o no local apropriado para as reservas²⁷, onde irá permanecer até que o cliente o venha adquirir. Estes produtos devem conter o PVP inscrito.

2.8.1 Reserva de Medicamentos

Em casos excêntricos, será possível que não se encontrem disponíveis determinadas especialidades farmacêuticas e/ou outros produtos semelhantes, mas cuja necessidade, por parte do cliente, é evidente e prioritária.

Nestas situações, também será possível efetuar a encomenda desse(s) produto(s), procedendo-se de igual modo ao descrito anteriormente, sendo necessário que o cliente o(s) deixe previamente pago(s), sendo-lhe emitido um talão de reserva, cuja apresentação é obrigatória aquando do respetivo levantamento. A não apresentação deste talão implica a recusa da cedência dos medicamentos.

²⁷ Móvel superior, que se encontra na divisão da receção de encomendas.

3. Ciclo de uma Prescrição Médica

Toda a dispensa de medicamentos sujeita a receita médica, a maioria dos ditos medicamentos éticos, pressupõe uma avaliação prévia da necessidade do utente, em termos patológicos/paliativos.

Uma vez que não é do âmbito deste relatório a descrição do processo de prescrição, serão focados todos os passos inerentes à dispensa de fármacos mediante receita médica.

De modo a simplificar o processo, partir-se-á do pressuposto que o cliente é o utente constante na receita e que a sua situação, em termos de beneficiário, se encontra regularizada.

3.1 Receção da Prescrição na Farmácia

Quando o cliente se encontra na posse de uma receita médica e na necessidade de adquirir o que nela vem descrito, apresenta, em regra, a receita, após a saudação do profissional que se encontra ao balcão.

A não apresentação da prescrição clínica implica a não cedência de fármacos cuja classificação, quanto à dispensa, assim o obriga.

Aquando do primeiro contato com a receita, o funcionário deverá confirmar a integridade da mesma, bem como a legibilidade do seu conteúdo. A assinatura do médico, a data de prescrição e a validade da mesma são fatores de verificação preliminares.

Assegurado o básico, será de bom-tom perceber qual o conteúdo que o cliente deseja adquirir e, se para além do que consta na receita, deseja outra especialidade que não seja necessário prescrição médica (laxantes, colírios, pomadas, produtos não éticos²⁸, etc.), dando ao cliente tempo necessário para tomar as devidas decisões.

Um último procedimento a ter antes de satisfazer o pedido será destacar a guia de tratamento e entregá-la ao doente.

3.2 Satisfação do pedido

No caso de a prescrição conter medicamentos genéricos e tendo em conta a comodidade do cliente, é prática comum inquirir quais os Laboratórios de Genéricos/Marca Registada (®) dos medicamentos que consome com regularidade. Na eventualidade de ser um cliente regular e que possua ficha de cliente no sistema, esta operação é facilitada pela consulta do histórico,

²⁸ Também designados por NETT

com a devida permissão. Poder-se-á anotar num pequeno papel ou sob os respectivos princípios ativos da receita²⁹.

Tendo tudo delineado, em termos de princípio(s) ativo(s), dosagens, e laboratório(s), poder-se-á proceder ao resgate dos medicamentos necessários, recorrendo-se para isso aos módulos de gavetas, armários e lineares³⁰ disponíveis na farmácia.

Os módulos de gavetas encontram-se no corredor que faz a ligação entre a área de atendimento ao público e as restantes valências da farmácia (Gabinete de Contabilidade/Processos Administrativos/Conferência de receitas, Gabinete da Direção Técnica, Laboratório, etc.). Estão dispostos lateralmente, ladeando o corredor, estando os medicamentos organizados como descrito nas Figuras 3, 4 e 5.



Figura 3 - Ordenação alfabética das especialidades Farmacêuticas. Para assumir o valor seguinte no eixo xx tem que se ler o eixo yy na totalidade.

²⁹ A anotação na Prescrição Médica só poderá ser feita com recurso a lápis ou semelhante, de modo a que, uma vez satisfeito o pedido, se possa proceder à remoção da anotação.

³⁰ Móveis na região anterior do balcão, diretamente posicionados em frente ao cliente e nas costas do operador, contendo uma ou mais marcas de produtos NETT.



Figura 4 - Disposição das especialidades farmacêuticas no Armário 1.

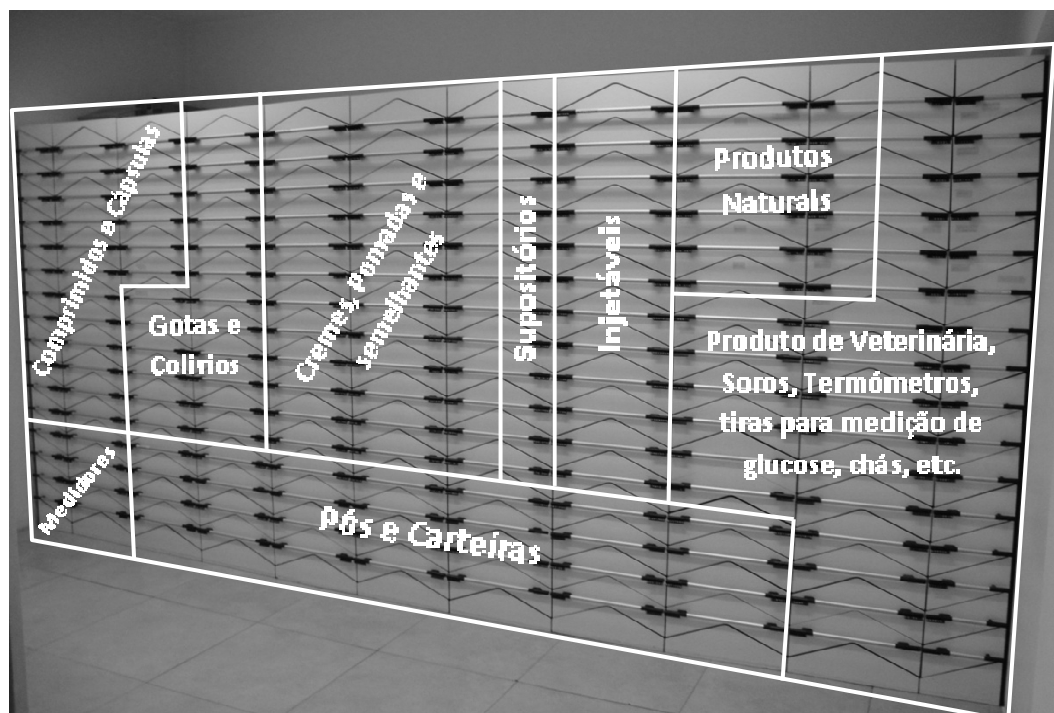


Figura 5 - Disposição das formas farmacêuticas no Armário 2.

A organização dos pós, carteiras, gotas, colírios, cremes, pomadas e semelhantes, supositórios, injetáveis, soluções e os xaropes é feita de acordo com a designação comercial, sendo o segundo parâmetro de organização a dosagem do princípio ativo.

Nos comprimidos e nas cápsulas, e para aqueles que ainda não apresentem medicamento genérico, aplica-se o disposto anteriormente.

Todos os medicamentos que apresentem genérico no mercado, tanto os de referência como os genéricos, são ordenados pelo princípio ativo, seguido da dosagem. Na eventualidade de existirem associações entre princípios ativos, estas virão sempre depois da especialidade farmacêutica contendo um só princípio ativo.

Os Estupefacientes e os Psicotrópicos encontram-se dispostos como os demais medicamentos, tendo esta decisão sido tomada de acordo com o parecer das autoridades de segurança pública. Esta medida pretende evitar que, aquando de um assalto, todos os medicamentos nesta classe sejam furtados.

Na parte posterior do armário 1, encontra-se um móvel que serve como armazém de recurso, onde se encontram somente formulações sólidas, nomeadamente cápsulas, comprimidos e semelhantes que não cabem nas respetivas gavetas. A organização neste móvel é feita da mesma forma que nos módulos de gavetas, i.e., por ordem alfabética.

Note-se ainda que, no compartimento onde se realiza a receção das encomendas, existem 3 frigoríficos, onde se armazenam as insulinas e todos os demais medicamentos e produtos cujas condições de conservação assim o requeiram.

Uma vez que se encontre na posse de todos os medicamentos necessários, proceder-se-á à sua faturação, tendo que, para isso, se dirigir ao balcão.

3.3 Faturação

O processo de faturação inicia-se já com os medicamentos no balcão de vendas, sendo o primeiro passo a introdução do código de barras dos produtos no sistema, através de um leitor específico.

Uma vez inseridos todos os produtos no sistema, é necessário prestar atenção ao regime de participação ao qual o cliente tem direito. Este benefício pode ser confirmado pela inscrição na receita ou pela apresentação do cartão a ele correspondente.

Cada organismo tem um número interno correspondente, tendo este que ser inserido no respetivo campo, para que o computador assuma a participação correta. Na eventualidade de o cliente ter mais do que um sistema de participação, refira-se, a título de exemplo, o cartão EDP sãvida, Medis, SAMS ou outro semelhante, a receita original será faturada/remetida ao SNS e uma segunda cópia deverá ser faturada ao subsistema do qual o cliente é titular.

Se o cliente apresentar o cartão da Farmácia ou, através do número de cliente, se confirme que é cliente regular, proceder-se-á à aplicação do desconto correspondente³¹.

Uma vez calculada a comparticipação e feito o desconto adicional, será necessário proceder à coleta do capital correspondente aos produtos adquiridos pelo utente.

Aquando do fecho da venda e dependendo do organismo em questão, o *software* irá pedir a introdução de vários parâmetros³²: Número da receita médica, número da vinheta do médico prescriptor, local de prescrição e, em casos especiais, o código constante na embalagem do produto. Introduzidos todos os dados necessários, a impressora de talão estará, nesse momento, pronta para imprimir a fatura correspondente no verso da receita, tendo em atenção que o original terá de ser faturado sempre ao SNS, ficando a cópia para o organismo complementar.

Na fatura impressa no verso da receita, encontra-se um local reservado à assinatura do utente, pelo que se terá de pedir que este rubrique no local apropriado. Encontra-se também um local com a designação “Direito de Opção”, que deverá ser rubricado, caso o cliente opte por um medicamento que não se encontre no PVP5³³.

Entretanto, a fatura do cliente estará disponível no topo da impressora, tendo de se carimbar a mesma para que possa ser entregue ao cliente.

3.3.1 Vendas Suspensas

Na eventualidade de um cliente se encontrar na necessidade evidente de um determinado medicamento, mas, por razões variadas, ainda não possuir a receita e, dependendo do medicamento em questão, poderá ser realizada uma venda suspensa.

Uma venda suspensa consiste na imputação total do preço de venda ao público ao cliente. Fica, assim, assumido entre a farmácia e o cliente que este último terá de levar a respetiva receita para que possa ser devolvido o valor da comparticipação.

Nestes casos, é sempre emitido um talão onde consta a designação “venda a regularizar”, sendo a sua apresentação obrigatória aquando da regularização (entrega da respetiva receita), sob pena de não lhe ser restituído o valor da comparticipação.

³¹ 10% para produtos até 50€ e 5% para todos os produtos cujo valor seja superior a 50€.

³² No caso das receitas de Psicotrópicos e Estupefacientes, todos os dados referentes ao utente e ao portador tem de ser inseridos no sistema. Neste caso, será necessário introduzir também o número de B.I., validade do mesmo, morada e data de nascimento.

³³ O PVP5 é um valor de referência, calculado pela média dos 5 valores mais baixos, para um dado princípio ativo/dosagem.

Com a resolução de uma venda suspensa, procede-se à destruição do talão original, entregando-se um novo talão onde consta o valor real imputado ao cliente, i.e., já com a comparticipação.

3.4 Término da Venda

Um último passo, e com o intuito de assegurar que a dispensa de medicamentos e outros produtos seja feita de modo seguro e consciente, será inquirir o cliente sobre a existência de alguma dúvida/questão em relação à medicação, abordando-se temas como a posologia, modo de administração, condições de armazenamento, etc.

Realizado este processo, o cliente já pagou os medicamentos, já se encontra na posse de todos os produtos (devidamente acondicionados num saco) e da respetiva fatura. Resta, então, despedir-se do cliente, datar e rubricar o verso da receita, carimbar e colocá-la no respetivo local evidenciado na figura 6.



Figura 6 - Posto de vendas.

3.5 Conferência de receitas

A conferência de receitas assume um papel crucial na farmácia de oficina, uma vez que permite detetar erros de dispensa, bem como diminuir o número de receitas devolvidas pelo Centro de Conferência de Faturas (CCF).

A responsabilidade da conferência de receitas é delegada por períodos mensais, i.e., todos os meses, um novo funcionário fica responsável por esta área.

No início do turno da manhã, bem como no início do da tarde, o funcionário responsável recolhe as receitas que se encontram nos recipientes entre os balcões de venda, colocando-as todas numa caixa, perto da estação de conferência.

O processo de conferência é feito pela ordem que cada operador achar mais conveniente, tendo, no entanto, todos os itens de ser conferidos de igual modo.

Inicialmente, fez-se a separação, em aglomerados, tendo em conta a entidade responsável inscrita na face da receita, sendo o grupo mais representativo o Sistema Nacional de Saúde. Neste campo da entidade responsável, também poderá ser encontrado SAD PSP, ADSE, SAD GNR, entre outros.

No caso dos pensionistas, convém realçar o fato de que, no regime de comparticipação (“R.C.”), deverá vir inscrito “R”, o que lhes confere uma comparticipação diferente, tendo, portanto, de ser loteado à parte.

De todas as entidades responsáveis possíveis, a única que não pode de modo algum ser aceite é aquela onde se lê “Independente”.

O segundo passo consiste na separação tendo por critério a entidade constante na fatura impressa no verso da receita. Neste passo, também se poderá fazer a distinção física entre as receitas manuais e as eletrónicas³⁴.

Escolhido um organismo para conferir e iniciando o processo pelas manuscritas, tem de se verificar a coerência dos seguintes itens:

- Coerência entre a entidade responsável e o código do organismo contido na fatura;
- Presença do número de beneficiário³⁵;
- Inscrição da exceção, mencionando a portaria e a alínea correspondente;
- No caso de possuir um subsistema, a validade do cartão e a titularidade;
- Assinatura e vinheta do médico³⁶;
- Validade da receita;
- Presença da rubrica do “Utente” e no caso de não pertencer ao PVP5, no “Direito de Opção”;
- Presença do carimbo da farmácia;
- Data e rubrica de quem satisfaz a receita;
- Concordância entre o prescrito e o que foi dispensado.

³⁴ Isto deverá ser feito pois existem diferenças significativas aquando da conferência.

³⁵ No caso dos pensionistas, o “R” tem de vir inscrito à frente do número de beneficiário.

³⁶ No momento em que foi realizado o estágio, a legislação encontrava-se em fase de implementação, pelo que as vinhetas até dia 14 de fevereiro, inclusive, poderiam ser as vermelhas. Desta data em diante, as vinhetas têm de ter uma coloração azul, o que, no presente momento, se encontra em vigor.

A conferência de receitas eletrônicas é em tudo semelhante à conferência das manuais, tendo a vinheta sido substituída por um código de barras e a informação relevante dactilografada a computador. Não será preciso conter nas receitas eletrônicas a inscrição da exceção.

Nos casos em que o cliente é titular de um subsistema, é obrigatório tirar uma cópia da receita original onde conste também os dados contidos no cartão de beneficiário, tendo, portanto, de ser conferidas a titularidade e a validade do cartão. É nesta cópia que será impressa a fatura correspondente ao subsistema.

Todos os erros que forem detetados ao longo deste processo são colocados na capa do operador que realizou a venda³⁷, sendo da sua responsabilidade a resolução da situação.

Em relação aos vários organismos/subsistemas e na medida que se encontra fora do alcance deste relatório fazer uma análise descritiva, será feita uma pequena listagem dos organismos considerados mais pertinentes:

- Paramiloidose;
- Variadas Portarias³⁸;
- Protocolo da Diabetes³⁹;
- Manipulados abrangidos pelo SNS;
- Manipulados abrangidos pela ADSE;
- Multicare;
- SAMS;
- Etc.

Realizado todo o processo de conferência, as receitas são colocadas em caixas de plástico identificadas com os organismos que contêm (SNS, SNS Diversos, ADSE, Pensionistas e Subsistemas), ficando nestas até que o administrativo responsável as agrupe em lotes de 30 unidades.

No final do mês, ter-se-á que conferir as receitas que ainda se encontram por fechar, bem como verificar a situação das receitas que se encontram na capa das validades⁴⁰.

³⁷ Na estação de conferência cada funcionário tem uma capa A₅ identificada com o seu nome.

³⁸ Reguladas por despacho.

³⁹ Regulado por portaria n.º364/2010, tendo o valor das comparticipações sido alterado pelo Despacho n.º 4294-A/2013, de 22/03.

⁴⁰ Nesta capa são introduzidas todas as receitas cuja validade se encontrava expirada aquando da sua satisfação. Permanecem nela até que o cliente venha trazer uma correspondente mas que se encontre válida.

3.6 Processo administrativo

Cabe ao administrativo lotear as receitas. Este processo consiste na separação, em lote, de 30 receitas, seguido do seu fecho informático. Aquando do fecho, gera-se um verbete, onde vem discriminado o valor de cada receita e o valor total inerente ao lote, como o que consta na figura 7.

SERVICO NACIONAL DE SAUDE											
- Verbetes de Identificação de Lote -											
154 - SNS-PD-3P									Nº. Ordem Trabalho		
Data Emissão 31-01-2013			Ano - Mês 2013-01								
Lote		Totais									
Tipo 23	N.º Seq. 7	Receitas 30	Etiquetas 42	P.V.P		Utente		SNS-PD-3P			
Ord	N.º Receita	Via	Posto	Terminal	Util	Rec Id	Emb.	Valor Bruto	Valor Utente	Comp. Organismo	
1	1116806197619	3	0	8	D	88	1	21,52	3,23	18,29	
2	1116706587727	1	0	8	D	26	1	21,52	3,23	18,29	
3	1116806253705	2	0	3	S	46	1	21,52	3,23	18,29	
4	1115205974673	1	0	6	M	33	1	21,52	3,23	18,29	

Figura 7 - Verbetes de Identificação de Lote.

Este verbete deverá envolver as receitas que nele constam e ser acondicionado com um elástico.

Posteriormente, será colocado num segundo armário, por organismo e por ordem de fecho/número de lote. Este número de lote permite realizar a busca de uma receita facilmente. As receitas ficam neste armário até ao fecho do receituário do mês em questão.

3.7 Faturação da participação

Durante a primeira semana do mês seguinte [3], e após todas as receitas estarem loteadas, é impressa uma fatura onde consta o valor que terá de ser pago pela respetiva entidade. Esta fatura é anexada aos respetivos lotes e levada a um dos dois locais:

A. Centro de Conferência de Faturas, no caso do organismo responsável ser o SNS

ou

B. Associação de Farmácias de Portugal, no caso de todos os restantes organismos.

Os organismos procedem ao pagamento do enunciado na fatura anexa, conferindo, durante o mês seguinte, se tudo se encontra conforme o suposto.

Na eventualidade de as receitas serem devolvidas, o operador responsável tem de a corrigir, mesmo que para isso seja necessário telefonar ao cliente. Nestes casos, é concedida aos organismos uma nota de crédito no valor constante da totalidade das receitas devolvidas.

Os encargos resultantes das receitas entregues ao CCF são pagos pela ARS. A AFP atua como intermediário entre os restantes organismos e as farmácias, adiantando o valor referido nas faturas, ficando responsável pela coleta do mesmo junto das entidades competentes.

4. Laboratório

Os medicamentos manipulados são sempre da responsabilidade de Farmacêuticos, podendo ser categorizados como Fórmula Magistral, se forem preparados segundo receita médica⁴¹, ou como Preparado Oficinal, no caso de ser preparado de acordo com indicações compendiais contidas numa Farmacopeia ou Formulário. É também da responsabilidade do Farmacêutico verificar a segurança do medicamento, tendo que ter em consideração as dosagens dos constituintes e as possíveis interações entre os mesmos.

O descondicionamento de especialidades farmacêuticas⁴², para uso, é considerado um ato de exceção, só sendo permitido se não existir no mercado análogo com dose e/ou forma farmacêutica pretendida, se o seu uso for direcionado a aplicação cutânea, adequação de doses ao uso pediátrico ou a populações cuja condições de administração ou parâmetros farmacocinéticas se encontrem alterados.

Nunca se poderá proceder à preparação de um manipulado sempre que exista alguma dúvida em relação à prescrição, interpretação e formulação, devendo ser contactado o médico prescritor [4].

O laboratório situa-se na ala W (oeste) da farmácia, estando o seu acesso restrito a funcionários da Farmácia. Nesta valência, é recorrente encontrar operadores cuja formação conceda o grau de Farmacêutico, estando o acesso também autorizado aos Técnicos auxiliares de ação Farmacêutica.

Não é permitido comer nem fumar, sendo o uso de bata obrigatório.

É também obrigatório o afastamento temporário, das atividades de preparação, dos funcionários que possuam doenças ou lesões da pele e/ou doenças transmissíveis [4].

Esta é uma área de coloração branca, munida de bancada, à altura da cintura, com pedra mármore em toda a sua extensão. Possui um lavatório em aço-inox com escorredor, exaustor de fumos/poeiras, armários inferiores e superiores, módulos de gavetas e armários verticais. A luz é proveniente de lâmpadas fluorescentes, sendo a temperatura e a humidade conferidas através de aparelho próprio⁴³.

Encontra-se também nesta valência um ecrã onde é possível a visualização das áreas de trabalho da farmácia (balcão, área de ortopedia, etc.) e um *placard* de cortiça onde são

⁴¹ O doente tem que ser sempre especificado.

⁴² Todos os medicamentos fabricados industrialmente, cuja introdução no mercado pressupõe denominações e acondicionamentos próprios.

⁴³ Estes valores são posteriormente registados de forma idêntica ao enunciado no capítulo “Disposições Diversas”.

afixadas as informações consideradas relevantes (legislação em vigor, lista de manipulados compartilhados, etc.)

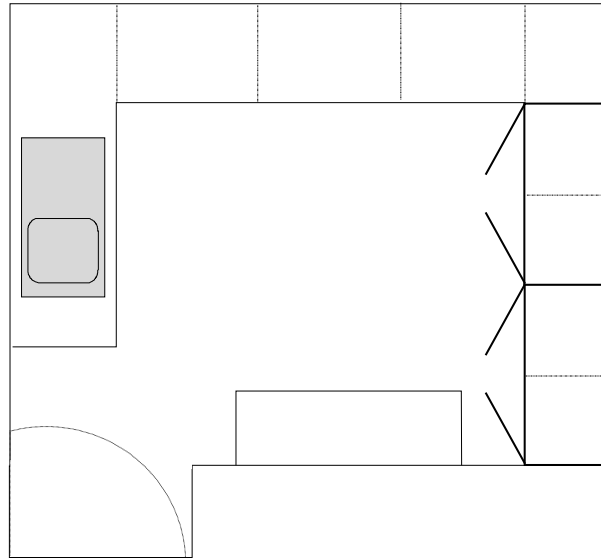


Figura 8 - Tipologia do Laboratório.

Na periferia da área de trabalho/armários/módulos de gavetas poder-se-á encontrar⁴⁴:

- Sistemas de preparação de pomadas e cremes (UNGUATOR® e TopiTec®);
- Banho termostaticado;
- Placa de aquecimento;
- Balança de precisão;
- Computador afeto ao laboratório;
- Impressora de etiquetas;
- Calculadora;
- Material laboratorial de vidro/cerâmica/plástico (provetas, pipetas graduadas, gobelés, matrizes, almofarizes de vários tamanhos e materiais, vidros de relógio, varetas, cápsulas, copos de precipitação, funis, etc.);
- Espátulas de tamanhos variados;
- Tamises;
- Alcoómetro;
- Termómetro;
- Pedra para preparação de pomadas em mármore;
- Etc.

Estão também disponíveis filtros de papel, matérias-primas, papel indicador de pH universal, papel cebola, Etc.

⁴⁴ Grande parte deste material é considerado mínimo obrigatório pela legislação em vigor [5, 6].

Afeto a esta valência, encontra-se também um telefax⁴⁵[6].

Todo o material laboratorial é lavado após a sua utilização, usando-se, para o efeito, sabão e escovilhão, sendo posteriormente seco e arrumado nos respetivos locais.

Como matérias-primas, só poderão ser usadas aquelas que estejam inscritas na Farmacopeia Portuguesa ou noutro documento cuja idoneidade seja reconhecida pelo INFARMED, nomeadamente a Farmacopeia Europeia e as Farmacopeias de outros Estados Parte na Convenção Relativa à Elaboração da Farmacopeia Europeia [7]. Ter-se-á, no entanto, de ter em atenção a possibilidade de algumas destas matérias-primas, apesar de estarem inscritas nos documentos referidos, estarem proibidas, por deliberação do INFARMED. Portanto, não poderão ser prescritos medicamentos manipulados cujas substâncias não constem nos documentos reconhecidos pelo INFARMED, nem aquelas que se encontrem presentes na lista de matérias-primas proibidas. No âmbito das matérias-primas proibidas, temos os extratos de órgãos de animais, aquelas que se encontrem em dosagens superiores às autorizadas para uso humano⁴⁶ e, isoladamente ou em associação, as seguintes substâncias [8]:

- Anfepramona;
- Benzetamina;
- Sec-butabarbital;
- Clobenzorex;
- Etilanfetamina;
- Fenbutrazato;
- Fencanfamina;
- Fenfluramina e dexfenfluramina;
- Fenproporex;
- Flunitrazepam;
- Fluoxetina;
- Lefetamina;
- Levotiroxina e seus similares terapêuticos;
- Mefenorex;
- Norpseudoefedrina;
- Substâncias ativas contidas em medicamentos que tenham sido objeto de suspensão ou revogação.

As matérias-primas constantes no laboratório devem ser adquiridas a fornecedores devidamente autorizados pelo INFARMED, sendo obrigatória a apresentação do Boletim de Análise onde esteja especificado o lote a que se referem.

⁴⁵ Obrigatório por lei.

⁴⁶ Quando este se destine a uso sistémico.

No ato de receção de matérias-primas, é obrigatório verificar a coerência entre o Boletim de Análise e a respetiva monografia da Farmacopeia Portuguesa⁴⁷, se o que se recebeu é qualitativamente e quantitativamente o que se encomendou e a integridade da embalagem.

Todas as embalagens devem conter no rótulo a identificação da matéria-prima, identificação do fornecedor, número do lote, as condições de conservação, precauções de manuseamento e o respetivo prazo de validade [7].

Uma vez realizada a conferência, procede-se ao preenchimento da folha de “Registo de Movimentos de Matérias-primas”, cujo cabeçalho é exemplificado na figura 9.

Farmácia 
Portela

Matéria-Prima Nº _____
Localização: Mat. primas líquidas

Registo de Movimentos de Matérias-Primas

Matéria-Prima: Ácido Acético Glacial
 Outras Designações: _____
 Fornecedor: Fagron Laboratório: Fagron
 Factura Nº FV-11/07702 Lote Nº: L11040044
 Data de Recepção: 18-07-2011 Validade: 28-03-2014
 Preço s/IVA (€/g ou €/ml): 0,02348 € Quantidade: 250ml
 Boletim de Análise Nº: _____

Data	Medicamento Manipulado* (Lote Nº)	Quantidade Utilizada	Quebras	Saldo	Operador

Figura 9 - Registo de Movimentos de Matérias-Primas.

Na primeira linha da tabela, na coluna do saldo, coloca-se a quantidade rececionada⁴⁸, devendo o operador rubricar no respetivo local. Quando o cabeçalho se encontrar totalmente preenchido, esta folha deverá ser colocada na capa referente às matérias-primas e a embalagem no armário adequado.

As matérias-primas encontram-se arrumadas em três armários, um das matérias-primas sólidas, um segundo para as matérias-primas no estado líquido e, finalmente, no terceiro armário, encontram-se todas as matérias-primas necessárias para a preparação do conteúdo, das geralmente referidas “cápsulas”. A organização dentro destes armários é feita por ordem alfabética, iniciando-se do topo para baixo e da frente para trás.

⁴⁷ Também poderão ser consultadas a Farmacopeia Europeia e/ou as Farmacopeias de outros Estados Parte na Convenção Relativa à Elaboração da Farmacopeia Europeia.

⁴⁸Também considerado como saldo inicial.

Todas as matérias-primas que se encontrem rejeitadas são, inicialmente, postas em quarentena, para, posteriormente, serem destruídas por uma empresa contratada para o efeito.

R _x	Designação do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da embalagem	Nº	Extenso	Identificação Óptica
1	Vaselina salicilica - ac salicilico 1% em 100ml de vaselina (Manipulado)	1	Um	
	Posologia - aplicar 1x/dia			

Figura 10 - Designação de medicamento manipulado, na prescrição médica.

Para que o pedido de determinado manipulado seja aceite, é necessário que o cliente apresente uma receita médica onde conste a designação de “Manipulado”.

Todos os funcionários que se encontrem ao balcão e se deparem com a necessidade de venda de um produto cuja preparação depende unicamente desta valência, deverão seguir um conjunto de procedimentos descritos no documento “Procedimento Normalizado para Preparação de Medicamentos Manipulados”, que se inicia pela receção da receita/anotação do pedido, onde deverá constar o nome e o contacto do utente. É ainda dever do funcionário que receciona o pedido, verificar se existem as matérias-primas necessárias, bem como se as quantidades existentes chegam para suprir a preparação.

Uma vez rececionado o pedido, a responsabilidade deste será delegada ao funcionário responsável pela valência no momento, cabendo ao mesmo adiantar a data e a hora para o cliente vir levantar o produto acabado.

O processo de preparação inicia-se com a conferência da receita, tendo que, para tal, garantir a segurança do manipulado em termos de dosagens das substâncias ativas, bem como da inexistência de interações e incompatibilidades.

Terminada esta validação, ter-se-á de proceder à desocupação e desinfeção do local de trabalho, recorrendo-se, para tal, ao álcool sanitário a 70°.

O terceiro passo envolve a separação de todo o material laboratorial necessário, bem como dos equipamentos, matérias-primas e embalagens de acondicionamento. Refira-se que, por uma questão de segurança, tudo o que seja passível de desinfeção é passado por álcool neste passo. É também neste passo que se procede à confirmação da validade das matérias-primas a usar, bem como ao cálculo das quantidades necessárias⁴⁹.

⁴⁹ Estes cálculos deverão ser confirmados por um segundo operador.

Após colocação das luvas e de máscara de proteção, inicia-se a preparação propriamente dita, de acordo com as boas práticas de preparação de medicamentos manipulados, que garante que o produto final possui o teor de substância ativa pretendido, satisfazendo as exigências da monografia genérica. O procedimento para cada manipulado encontra-se descrito na “ficha de preparação” correspondente.

O controlo de qualidade passa sempre pela verificação das propriedades organolépticas do produto final, podendo, nos casos em que haja necessidade, ser usado outro método adicional não destrutivo, seja a uniformidade de massa, no caso das formas farmacêuticas sólidas, seja o pH, nas fórmulas farmacêuticas semi-sólidas e nas soluções não estéreis. No caso das soluções não estéreis, a transparência também poderá ser um parâmetro a avaliar⁵⁰ [7].

Quando o manipulado já estiver na sua forma final, isto é, pronto para dispensa, este terá de ser acondicionado num recipiente próprio, que irá variar de acordo com a forma farmacêutica em questão. Os materiais usados para o acondicionamento também devem ser alvo de desinfeção precedente à manipulação, ser compatíveis com o produto a acondicionar e preservar intactas as propriedades/qualidade do produto acabado. Também deverão estar em consonância com o descrito nas Farmacopeias. Todos os materiais usados no acondicionamento de medicamento são considerados como embalagens primárias, uma vez que contactam diretamente com o produto farmacêutico, sendo os mais representativos os frascos de vidro de cor âmbar, os recipientes do UNGUATOR® e do TopiTec® e os boiões de plástico para acondicionamento das cápsulas.

O preço dos produtos elaborados nesta valência é calculado tendo por base a legislação em vigor [9]. Considera-se, portanto, que o preço de venda ao público dos medicamentos manipulados é constituído por 3 vertentes distintas:

1. Valor dos honorários;
2. Valor das matérias-primas;
3. Valor dos materiais de embalagem.

O cálculo do valor dos honorários de preparação é feito por multiplicação do valor base de 4€ pelo fator associado à preparação. Este “fator de preparação” varia entre formulações, numa tentativa de ajustar o valor final ao tempo despendido na preparação/dificuldade técnica, sendo, portanto, pré-definido.

Os cálculos do valor das matérias-primas são determinados pelo valor de aquisição por unidade de medida (geralmente em €/g ou €/ml) multiplicado pelo respetivo fator⁵¹:

⁵⁰ Os valores para os parâmetros a avaliar encontram-se descritos nas monografias contidas no Formulário Galénico Português.

⁵¹ Dever-se-á utilizar a unidade maior possível.

- A. Quilograma: 1,3
- B. Hectograma: 1,6
- C. Decagrama: 1,9
- D. Grama: 2,2
- E. Decigrama: 2,5
- F. Centigrama: 2,8

Os cálculos do valor da embalagem são determinados pelo valor de aquisição multiplicado pelo fator 1,2.

Ter-se-á, assim, que o cálculo do valor final do manipulado poderá ser expresso pela fórmula (1):

$$(Valor\ dos\ Honorários + Valor\ das\ Matérias\ Primas + Valor\ da\ Embalagem) \times 1,3 + IVA \quad (1)$$

Quando o preço de venda a público estiver calculado, poder-se-á proceder à elaboração do respetivo rótulo, sendo este feito através de uma impressora específica. No rótulo, deverá constar o nome do utente, o número de lote atribuído ao medicamento preparado, prazo de utilização, condições de conservação, via de administração, posologia, identificação da farmácia e do respetivo Diretor Técnico.

FARMÁCIA PORTELA Dir. Tec. Dra. Maria da Graça B. P. Camarinha R. Marquês Sá da Bandeira 238, 4400-217 V. N. de Gaia - Telf. 223750719 - lab@farmaciaportela.com		
Lote: Data de preparação: Usar até: Preço: Utente:	Solução Aquosa de Ácido Acético a 5% USO EXTERNO	Conservar no recipiente em local fresco e seco Manter fora do alcance das crianças
Medicamento manipulado	Quantidade dispensada: 1L	Uso Tópico

Figura 11 - Rótulo de Medicamento Manipulado.

Os medicamentos manipulados também poderão ser alvo de comparticipação por parte do Serviço Nacional de Saúde e ADSE, tendo que, para isso, constar na tabela publicada pelo Ministério da Saúde [10]. A inclusão nesta lista verifica-se quando pelo menos uma das seguintes condições se verifica:

- A. Inexistência no mercado de especialidade farmacêutica com igual substância ativa na forma farmacêutica pretendida;
- B. Existência de lacuna terapêutica a nível dos medicamentos preparados industrialmente;
- C. Necessidade de adaptação de dosagens ou formas farmacêuticas às carências terapêuticas de populações específicas, como é o caso da pediatria ou geriatria.

Na prescrição, deverão estar indicadas a(s) substância(s) ativa(s), respetiva concentração e forma farmacêutica.

O valor da comparticipação é de 30% do preço de venda ao público.

Como parte integrante do sistema de garantia de qualidade, todos os produtos manipulados têm de, obrigatoriamente, apresentar uma ficha de preparação. Nesta, faz-se referência à data de preparação, número sequencial/lote, medicamento a que se refere, quantidade preparada, técnica de preparação, etc. Deverão estar sempre rubricadas pelo operador e pelo supervisor. Uma segunda cópia da etiqueta deverá ser colada no respetivo local. Uma vez terminada a preparação, a respetiva folha deverá ser colocada no local correspondente, i.e., na capa cujo rótulo se lê “Fichas de Manipulados”, onde se encontram ordenadas por número de lote, o que irá corresponder a uma ordenação por data. Estes documentos permitem reconstituir todo o histórico de todas as preparações realizadas na farmácia.

Também são arquivados, pelo período de três anos, os registos dos controlos e calibrações dos aparelhos de medida, bem como os certificados de análises de Matérias-Primas.

Os arquivadores referentes às matérias-primas contêm, no seu interior, a “Folha de movimentos de matérias-primas” (referida anteriormente e que deverá ser preenchida sempre que o respetivo conteúdo sofra alteração, i.e., que a matéria-prima a que se refere seja incorporada num manipulado), os boletins de análise e a respetiva monografia da Farmacopeia Portuguesa.

Em termos de documentação científica, esta valência está dotada da 4ª Farmacopeia Portuguesa e o seu anexo, da 8ª Farmacopeia, com os respetivos suplementos, do volume 1 e do volume 2 do Formulário Galénico Português e das fichas de segurança das Matérias-Primas. Existe também um *dossier* onde constam as matérias-primas retiradas, quer por deliberação do INFARMED, quer as que o prazo de validade expirou.

Uma vez realizado todo o processo de manipulação, colocação do rótulo e realizados os respetivos registos, o medicamento manipulado encontra-se pronto para dispensa ao utente, sendo colocado na prateleira identificada com “manipulados” no armário específico do laboratório, à espera que o utente o venha levantar na data acordada.

5. Disposições Diversas

5.1 Aconselhamento e Dispensa de Outros Produtos de Saúde

Uma vez que nem todas as necessidades dos clientes passam pela aquisição de medicamentos sujeitos a receita médica, existe à disposição dos mesmos uma panóplia de outros bens que se podem adquirir na farmácia. Para que a dispensa dos mesmos seja feita de modo responsável e seguro, será necessário fazer uma avaliação preliminar das necessidades/sintomas do cliente, estando especialmente alerta para a existência de sintomas/sinais que apontam para referência médica imediata. Será necessário avaliar o doente como um todo, procurando identificar todas as possíveis interações entre o produto a ser prestado e a medicação e/ou patologia evidente.

Nesta categoria, encontram-se os produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, produtos dietéticos para alimentação especial, produtos dietéticos infantis⁵², produtos de fitoterapia e suplementos nutricionais.

É também possível a aquisição de dispositivos médicos, tais como medidores de tensão arterial, termómetros, entre outros.

Para os clientes que padeçam de afeções do sistema locomotor, encontra-se nesta farmácia uma área dedicada somente a artigos ortopédicos.

5.2 Estupefacientes, Benzodiazepinas e Psicotrópicos

De modo a que aqueles que se dediquem ao tráfico de substâncias vejam o produto das suas atividades criminosas controlado, tendo como objetivo suprimir o seu móbil ou incentivo e tendo em conta o conhecimento profundo sobre o efeito destas substâncias na personalidade humana, bem como a sensibilidade das camadas sociais mais envolvidas⁵³, esta é uma classe de medicamentos com legislação específica.

Assim sendo, foram elaboradas seis tabelas pelo INFARMED onde se faz a distinção destes produtos, sendo o seu conteúdo atualizado regularmente.

De modo que se esteja legalmente habilitado a realizar o comércio destas substâncias, é necessário possuir autorização por parte das entidades competentes, sendo a sua venda nas farmácias obrigatoriamente feita por um Farmacêutico ou por Auxiliar legalmente habilitado.

⁵² Encontram-se disponíveis leites, farinhas, entre outros, que diferem entre si, tanto na faixa etária a que se destinam, como na sua composição, como, por exemplo, “Sem Lactose”.

⁵³ Jovens, Pais, Famílias em geral, etc.

Em caso urgente de necessidade, podem os Farmacêuticos, sob sua responsabilidade e para uso imediato, fornecê-los sem receita médica, desde que a totalidade do fármaco não exceda a dose máxima de uma toma[11, 12].

A aquisição destes medicamentos por parte da Farmácia é feita ao fornecedor através do programa informático reconhecido pelo INFARMED, sendo necessário que este dê resposta a todas as exigências do registo manual de estupefacientes e psicotrópicos, de modo a substituir os livros e registos manuais. A cada requisição corresponde somente um tipo de cada substância [13].

Aquando da sua entrada na farmácia, e como descrito anteriormente, vinculado a estes produtos vem um documento (Anexo 1), do fornecedor, constituído por duas partes idênticas, devendo ambas ser carimbadas, datadas e assinadas, ficando um à guarda da Farmácia, enquanto o duplicado seguirá, no final do mês, para o fornecedor em questão.

A sua arrumação, como descrito no capítulo “Ciclo de uma Prescrição Médica”, é feita como os demais medicamentos, por conselho das autoridades competentes, tendo esta medida como objetivo prevenir os furtos destas substâncias.

Aquando da satisfação da receita, o operador tem de ter atenção redobrada na sua leitura, uma vez que este tipo de medicação pressupõe uma responsabilidade acrescida. No final da venda, o *software* irá pedir a introdução de vários parâmetros obrigatórios, entre eles, o número da receita, o médico prescritor, o nome do utente, o número do Bilhete de Identidade(B.I.)/Cartão de Cidadão(C.C.) e respetiva data de emissão e a morada do mesmo. No caso de o utente e de o portador serem pessoas distintas, será necessário introduzir os dados do portador, tendo de ser discriminado o nome completo, a morada, o número de B.I./C.C., a data de emissão e a data de nascimento. Os dados do portador assumem uma relevância acrescida, uma vez que a dispensa destes medicamentos não pode ser feita diretamente a menores ou a doentes mentais manifestos. O não respeito pelo referido anterior pressupõe uma infração punível por lei.

Após ter sido aviada uma receita onde constem estes produtos, será impresso um talão de venda especial por cada produto que tenha sido dispensado. Estes talões têm de, obrigatoriamente, ser anexados a uma cópia da receita original⁵⁴. Estes duplicados e respetivos talões de venda especial são colocados numa capa específica, onde se lê “Estupefacientes/Psicotrópicos”, onde permanecem, pelo menos, 3 anos. No caso das receitas manuais, estas permanecem até ao 8º dia do mês seguinte, sendo, posteriormente, remetidas para o INFARMED⁵⁵, ficando na farmácia um registo informático.

⁵⁴ A receita original será remetida ao CCF respetivo, para fins de restituição da comparticipação.

⁵⁵ Através dos Serviços prestados pelos CTT, devendo-se guardar o talão de correio registado.

Trimestralmente, será necessário enviar para o INFARMED o registo informático, onde conste:

- Número de receita;
- Médico prescritor;
- Identificação e idade do adquirente;
- Data de entrega;
- Dose do fármaco.

Este registo informático é encerrado no dia 31 de Dezembro do respetivo ano, tendo que ficar armazenado por um período de, no mínimo, 3 anos.

Os locais onde se encontram estas substâncias e preparações à venda podem, a qualquer momento, ser alvo de inspeção, podendo ser exigida a apresentação dos documentos e registos relativos às mesmas, por parte de um funcionário do INFARMED devidamente identificado/credenciado [11, 12].

5.3 Registo da Temperatura

Dada a importância das condições de armazenamento dos demais produtos, será expectável que o ambiente dentro da Farmácia, em termos de humidade e temperatura, seja controlado.

Existem três locais fulcrais, no que diz respeito a estas variáveis: o laboratório, o armazém e o ambiente junto das gavetas dos medicamentos.

Este controlo é feito com recurso a termómetros e higrómetros, tendo uma base diária, sendo, posteriormente, registados os valores obtidos na folha correspondente, seguida de rubrica do operador que a realizou.

5.4 Formação Contínua

Todos os profissionais que exerçam as suas funções na Farmácia têm acesso à formação profissional contínua, como um direito que lhes assiste.

A maioria das ações de formação é disponibilizada pela Indústria Farmacêutica⁵⁶, sendo as linhas de cosmética as maiores subsidiárias, mas não só. Os fornecedores também realizam ações de formação, cujo cariz técnico assume um papel principal, sendo estas sujeitas a pagamento no ato de inscrição.

⁵⁶ Geralmente são de acesso gratuito.

As datas, requisitos de inscrição, folhas de inscrição, etc., são, geralmente, remetidas por correio, sendo, posteriormente, disponibilizadas aos funcionários, em quadro próprio, na área da copa.

Para realizar a inscrição numa destas formações, será necessário preencher a folha de inscrição e remeter a mesma, por telefax, para o responsável pela formação.

5.5 Empréstimos

De modo a criar um ambiente saudável entre os vários participantes, e tendo como principal objetivo o conforto dos utentes, será possível, entre as várias farmácias, realizar o empréstimo de produtos, a preço de custo, às que assim requeiram.

Este ato pressupõe, quando oportuno, a devolução de um produto idêntico ao emprestado. A não devolução do produto implica a faturação do mesmo em tempo apropriado.

O processo inicia-se com o contato telefónico. Após a verificação das existências e confirmando a possibilidade/viabilidade do empréstimo, acorda-se o meio de levantamento dos produtos. Terminado o passo “negocial”, procede-se à realização do processo informaticamente.

Sempre que se realizar um empréstimo, e de modo a que o *stock* informático esteja correto, ter-se-á que dar saída no sistema como uma devolução, sendo o motivo, “Empréstimo”.

Serão geradas três vias do mesmo documento, tendo que o original e o duplicado acompanhar o produto, ficando o triplicado arquivado na capa onde se lê “Farmácias(Contas)” no respetivo separador⁵⁷, na parte do “Deve-nos”.

5.6 Comparticipação do Serviço Nacional de Saúde [14]

Estando fora do alcance deste relatório a exploração exaustiva desta temática, será feita uma abordagem superficial, onde será objetivo principal explicar a composição das comparticipações dos organismos mais representativos. Estas comparticipações só são aplicáveis mediante a apresentação de prescrição médica válida.

Convém ainda realçar o fato de que todos os valores apresentados, em termos de comparticipação por parte do estado, são feitos em percentagem e tendo por base o valor de referência⁵⁸. O valor máximo passível de comparticipação corresponde à respetiva percentagem aplicada sobre o valor de referência. Quando o PVP é superior a este, o

⁵⁷ Cada Farmácia é representada por uma secção dedicada nesta capa, recorrendo-se a separadores para o efeito.

⁵⁸ Descrito no capítulo “Ciclo de uma Prescrição Médica”.

excedente será sempre imputado ao utente. Para os medicamentos cujo PVP se encontra abaixo do valor de referência, e nos casos em que o utente seja Pensionista e se encontre abrangido pelo regime especial, os encargos para o utente são nulos.

A graduação da comparticipação do Estado é feita em escalões, nos quais os grupos e subgrupos Farmacoterapêuticos são distribuídos tendo em conta as indicações terapêuticas, a sua utilização, as entidades que os prescrevem ou fornecem, bem como a sua necessidade acrescida, decorrente das patologias associadas. Encontram-se, portanto, medicamentos comparticipados a 100%⁵⁹, 90%, 69%, 37%, 15%.

Para os utentes que se encontrem no regime de pensionistas e cuja pensão seja inferior ao salário mínimo nacional em vigor, acresce ainda 15% ou 5%, assumindo-se, assim, valores de comparticipação na ordem dos 95%, 84%, 52%.

5.7 Cuidados Farmacêuticos, entre outros

Existe nesta farmácia um gabinete destinado especialmente à interação entre o utente e o profissional de saúde, onde é possível criar um ambiente de sigilo/privacidade/confiança que permite ao utente sentir-se à vontade para explorar todas as suas dúvidas em relação à medicação/terapêutica.

É também neste gabinete que são administradas as vacinas⁶⁰, adquiridas nesta Farmácia e cuja administração seja solicitada pelo cliente, estando o funcionário devidamente credenciado para o efeito, tendo à sua disposição todos os meios necessários, tanto para, administrar as vacinas conforme as boas práticas o exigam, como para socorrer o utente no caso de reação adversa/anafilaxia/etc.

Será também possível a pesagem de bebés, através da balança específica instalada para o efeito, bem como a realização de pequenos pensos.

Para os clientes que estejam interessados, existe ainda um sistema de análise integral dermatológico, designado por *Antiaging SD*, que permite medir os parâmetros biofísicos da pele, como, por exemplo: hidratação, elasticidade, sebo, porosidade, rugas, manchas, relevo cutâneo, etc., tendo como objetivo a identificação de problemas de pele, bem como as suas soluções.

Encontram-se ainda disponíveis consultas de podologia, de marcação prévia obrigatória, de modo a providir cuidados específicos para os pés, a cargo de um profissional devidamente credenciado para o efeito.

⁵⁹ Os medicamentos incluídos nesta classe são considerados imprescindíveis em termos de sustentação de vida, tendo-se como exemplo as insulinas.

⁶⁰ Mediante o pagamento de taxa pecuniária.

Será também possível a medição da altura, peso e pressão arterial, fazendo-se uso dos demais equipamentos disponíveis na farmácia. Poder-se-á ainda investigar os valores de glicemia em jejum, colesterol, entre outros, com recurso a vários aparelhos analíticos.

6. Conclusão

Com a realização deste estágio, foi possível consolidar e aplicar em situações reais os conhecimentos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, ministrado pela Universidade da Beira Interior⁶¹. Foi também muito reconfortante saber que todo este nicho de mercado tem como pilares o rigor científico, a honestidade e a transparência, sendo centrado no utente/cliente/doente, de modo a fazer uma dispensa de produtos segura, prestar aconselhamento, promover a educação para a saúde e estilos de vida saudáveis, entre outros.

Após 660 horas de estágio nesta farmácia, facilmente se constatou que esta foi uma mais-valia para a minha formação, pois dado o volume de vendas/clientes elevado, muitas foram as situações com que me deparei, que poderão ser consideradas como excecionais, garantindo-me assim uma panóplia de situações, que têm tanto de distintas como de reais.

Durante o estágio, pude acompanhar de perto a gestão e organização de uma Farmácia, tendo retido a ideia de que, nos “bastidores”, se faz muito mais do que o cliente está ciente, e que só através de uma equipa bem liderada será possível alcançar as metas impostas pela conjuntura económica da sociedade Portuguesa.

Finalmente, mas não menos importante, foi-me possível contactar com a realidade de trabalhar com uma equipa excepcional, tendo sido acarinhado e instruído, numa base diária, durante todo o meu percurso, o que me permitiu crescer todos os dias, tanto a nível profissional, como a nível pessoal, tornando-me um futuro Farmacêutico mais competente, responsável, esclarecido e em concordância com as necessidades dos utentes.

⁶¹ Sob tutela da Faculdade de Ciências da Saúde.

7. Bibliografia

1. <http://farmaciaportela.pai.pt/>, acedido a 22 de Abril de 2013.
2. *Informações para cálculo de PVP de Medicamentos (Margens, Factores e Sites)*, INFARMED, Lisboa 2013.
3. *Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS, Versão 1.12*, Accenture, Lisboa 2012.
4. *DECRETO-LEI n.º 95/2004 "D.R. Série I" 95 (04-04-22) 2439.*
5. *Protocolo assinado pela Direcção-Geral dos Cuidados de Saúde Primários e Pela Direcção-Geral de Assuntos Farmacêuticos a 22 de Janeiro de 1990.*
6. *DELIBERAÇÃO n.º 1500/2004 "D.R. Série II" 303 (04-12-29) 19288.*
7. *PORTARIA n.º 594/2004 "D.R. Série I" 129 (04-06-02) 3441.*
8. *DELIBERAÇÃO n.º 1498/2004 "D.R. Série II" 303 (04-12-29) 19288.*
9. *PORTARIA n.º 769/2004 "D.R. Série I" 153 (04-07-01) 4016.*
10. *DESPACHO n.º 18694/2010 "D.R. Série II" 242 (10-12-16) 61028.*
11. *DECRETO-LEI n.º 15/93 "D.R. Série I" 18 (93-01-22) 243.*
12. *DECRETO REGULAMENTAR n.º 61/94 "D.R. Série I" 236 (94-10-12) 6183.*
13. *DELIBERAÇÃO n.º 292/2005 "D.R. Série II" 46 (05-02-17) 3471.*
14. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_ECONOMICA_E_COMPARTICIPACAO/MEDICAMENTOS_USO_AMBULATORIO/MEDICAMENTOS_COMPARTICIPADOS, acedido a 20 de Abril de 2013.

Capítulo 3 - Estágio - Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho

1. Introdução

Os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), ou, abreviadamente, Serviços Farmacêuticos (SF), assumem um papel importante na política do medicamento, uma vez que, através dos mesmos, se consegue garantir que a terapêutica se encontra disponível e em perfeitas condições para administração.

São estes SF que permitem a racionalização dos recursos disponíveis, através do uso de terapêuticas eficazes e eficientes como meio de alcançar os “ganhos em saúde”. Cabe a este serviço:

- Selecionar e adquirir os Produtos Farmacêuticos (PF);
- Garantir que as condições de armazenamento são respeitadas;
- Produção de medicamentos;
- Participação em Comissões Técnicas;
- Prestar esclarecimentos e informação sobre a medicação;
- Colaborar na elaboração de protocolos terapêuticos;
- Participação em ensaios clínicos;
- Entre outros.

Possuem autonomia técnica e científica, apesar de se encontrarem sujeitos à orientação dos Órgãos de Administração do Hospital.

Representam ainda o elo de ligação entre o profissional de saúde e o utente.

Os SF são considerados como um Serviço de Suporte, desempenhando funções assistenciais na área do medicamento, sendo a sua direção obrigatoriamente da responsabilidade de um Farmacêutico Hospitalar. Asseguram ainda as suas funções durante vinte e quatro horas, sete dias por semana⁶², fazendo-se uso do sistema informático CPCHS-SGICM⁶³.

Ao dispor deste serviço, para além do Diretor Técnico, que ocupa um lugar de destaque, existem vários profissionais de saúde, nomeadamente [1]:

- 15 Farmacêuticos;
- 16 Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT);
- 3 Assistentes Técnicas;

⁶² Existem no entanto áreas de atividade sujeitas a horário próprio.

⁶³ Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento.

- 17 Assistentes Operacionais (AO).

O Farmacêutico Hospitalar é a força motriz deste serviço, encontrando-se devidamente credenciado e qualificado para o efeito. É ainda responsável pela preparação e garantia de qualidade dos medicamentos e misturas intravenosas, participação em comissões técnicas, gestão de compras, análise de consumos, etc. Deve ainda assegurar-se de que a dispensa de medicamentos é realizada de forma segura e oportuna, respeitando-se os parâmetros legais e normativos institucionais.

1.1 Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

O Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E) tem a sua génese na requalificação do sanatório D. Manuel II⁶⁴, passando a designar-se Hospital Eduardo Santos Silva no ano de 1975. Dois anos volvidos, e ocorrida a indexação do Hospital Distrital de Gaia⁶⁵, pertencente à Santa Casa da Misericórdia de Vila Nova de Gaia, fundou-se o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (CHVNG). No âmbito da adaptação aos tempos modernos e consequente revitalização do Serviço Nacional de Saúde, foi criado o Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho (CHVNG/E), resultante da fusão entre o CHVNG e o Hospital Nossa Senhora da Ajuda (atualmente denominado de Unidade III) [2].

Respeitando-se o princípio da liberdade de escolha no acesso à Rede Nacional de Prestação de Cuidados de Saúde, o CHVNG/E assiste preferencialmente [3]:

- O concelho de Vila Nova de Gaia para todas as especialidades;
- Os concelhos de Entre Douro e Vouga, para especialidades de diferenciação intermédia;
- Os concelhos do Norte do País, situados a Norte do Rio Vouga para as especialidades de elevada diferenciação, nomeadamente, Cirurgia Cardiorácica, Cardiologia de Intervenção, Cirurgia Plástica, entre outros.

Engloba um total de quinhentas e cinquenta e oito camas, sendo visitado, em média, por duas mil pessoas diariamente.

1.1.1 Hospital Eduardo Santos Silva (Unidade I)

Localizado no Monte da Virgem, na cidade de Vila Nova de Gaia, é a unidade principal, apresentando uma estrutura constituída por vários pavilhões distintos na qual se encontra a

⁶⁴ Edificado no século XIX a mando da Rainha D. Amélia, em homenagem ao último Rei de Portugal, D. Manuel II.

⁶⁵ Referidos nos tempos modernos como Hospital Comendador Manuel Moreira de Barros ou Unidade II.

maioria dos Serviços Clínicos e camas. É ainda neste hospital que se encontram os meios complementares de diagnóstico, o aprovisionamento e outros serviços de apoio.

Os Serviços Farmacêuticos, como serviço de apoio que são, encontram-se na periferia desta unidade, sendo as suas instalações totalmente independentes dos demais edifícios.

1.1.2 Hospital Comendador Manuel Moreira de Barros (Unidade II)

Encontra-se sediada no coração da cidade de Vila Nova de Gaia, na periferia da Câmara Municipal. Apresenta-se como uma construção monobloco, onde é possível encontrar instalado o serviço de Ortopedia e o Departamento Materno-Infantil, que engloba a Obstetrícia/Ginecologia, Pediatria, Neonatologia, Cirurgia Pediátrica e Bloco Operatório II ou de apoio.

Neste hospital encontra-se também um pequeno armazém dos Serviços Farmacêuticos, sendo a sua gestão da responsabilidade do Farmacêutico destacado na unidade. Afeto a este posto dos SF encontram-se ainda um TDT e um AO.

Este é um armazém adaptado às necessidades dos Serviços Clínicos desta unidade, sendo possível realizar o ajuste de dosagens às necessidades pediátricas.

1.1.3 Hospital Nossa Senhora da Ajuda (Unidade III)

Situa-se na cidade de Espinho e inclui a Unidade de Cirurgia de Ambulatório (UCA), a Unidade de Convalescença e algumas Consultas Externas.

2. Comissões Técnicas

De modo a normalizar o ato de prescrição e tendo como objetivos a rentabilização dos recursos disponíveis, a diminuição dos desperdícios e a excelência, o CHVNG/E tem à sua disposição várias Comissões Técnicas constituídas por diversos profissionais de saúde.

2.1 Comissão de Farmácia e Terapêutica

É uma comissão regulamentada por despacho próprio, sendo a sua intenção “(...) o desenvolvimento de uma política para o medicamento que assente numa estratégia de informação que garanta um maior rigor e segurança na prescrição farmacológica e acautele a sustentabilidade da despesa (...) [convoque] de forma preferencial recursos humanos com conhecimentos técnico-científicos, tendo em vista a referida racionalização de custos, uniformização de critérios e eficácia no tratamento do doente” [4].

É tendo por base o enunciado anterior que a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) é formada, em paridade, por médicos e farmacêuticos, sendo da sua competência: pronunciar-se sobre a correção da terapêutica prescrita e dos protocolos terapêuticos a adotar pelos diversos serviços, elaborar e atualizar a adenda ao Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM), avaliar os pedidos/justificações clínicas de aquisição/uso dos produtos que não constem no FHNM (e respetiva adenda), de justificação obrigatória ou que sejam novos no mercado.

Tem ainda o apoio do departamento jurídico, da comissão de ética, do conselho de administração, entre outros [3], sendo convocada numa base mensal ou na eventualidade do seu Presidente assim o entender.

2.1.1 Subcomissões e grupos de trabalho assessores da CFT

- Subcomissão de Nutrição Parentérica;
- Subcomissão de Pensos e Feridas;
- Comissão de Coordenação Oncológica;
- Grupo de Trabalho para a Revisão da Política de Antibióticos.

2.2 Outras Comissões Técnicas

- Comissão de Ética;
- Comissão de Qualidade e Segurança do Doente;
- Comissão de Controlo de Infeção;
- Comissão Técnica de Certificação de Conformidade da Interrupção da Gravidez;
- Comissão de Normalização de Consumos;
- Comissão de Coordenação Cirúrgica.

3. Gestão de Stocks

Os Serviços Farmacêuticos são responsáveis pelo armazenamento e dispensa dos Produtos Farmacêuticos, pelo que facilmente se compreende que a gestão de *stocks* se revista de uma importância acrescida, tornando-se um pilar fundamental no ciclo da Terapêutica Medicamentosa do CHVNG/E.

Para que esta gestão seja feita de modo responsável e eficiente, será essencial definir o Ponto de Encomenda (PE), que não é mais do que o número de unidades abaixo da qual se deve realizar o Pedido de Compra (PC). Refere-se ainda a existência de Níveis Mínimos e Máximos para todos os PF. Estes Indicadores de Gestão são de tal ordem importantes que permitem um aprovisionamento correto das necessidades terapêuticas, sem que com isto ocorra o seu acúmulo, reduzindo-se o desperdício, tornando racional o uso dos recursos disponíveis.

A gestão de recursos tem uma componente multiprofissional, sendo as decisões/ações facilitadas pelo uso do programa informático adotado.

É também da responsabilidade desta valência garantir que todos os produtos à sua custódia se encontrem nas condições de armazenamento especificadas, exigindo-se, assim, o respeito pela validade e especificações indicadas pelo fornecedor.

O processo inicia-se com a verificação informática das existências atuais, recorrendo-se aos Indicadores de Gestão mencionados anteriormente. Ter-se-á ainda que ter em consideração o consumo realizado nos meses anteriores⁶⁶, bem como a estimativa do número de unidades necessárias para suprir as necessidades dos utentes que, no momento, se encontram a fazer uso do PF em questão (conseguido através da análise da posologia e duração dos tratamentos em curso). Geralmente, as previsões são feitas de modo a suprir um mês ininterrupto.

Estimado o número de unidades necessárias, e tendo a certeza da sua necessidade, gera-se o Pedido de Compra, que será transmitido informaticamente aos Serviços de Aprovisionamento, após a devida autorização pela Direção Técnica dos SF.

Áreas como a nutrição parentérica, quimioterapia, estupefacientes e o ambulatório, apresentam necessidades específicas, de tal modo que a sua gestão de *stocks* é feita pelo profissional responsável. É, portanto, um processo independente, mas idêntico aos pedidos de compra do armazém central.

A seleção dos produtos a armazenar pela farmácia é feita pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, sendo um processo contínuo e multidisciplinar, cujas bases são a informação

⁶⁶ Geralmente utilizam-se os seis meses anteriores.

proveniente das prescrições médicas, dos relatórios de consumos de anos anteriores e a capacidade de armazenamento dos SF. Esta seleção tem como objetivo proporcionar tratamentos eficazes e seguros, garantindo o uso racional dos recursos disponíveis. De modo a fazer uma seleção eficiente, conta ainda com o Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), no qual se baseia para a maioria dos fármacos a disponibilizar, podendo ser feita uma adenda, onde constem fármacos considerados como essenciais e que não constem no FHNM. O FHNM é um documento de caráter vinculativo.

3.1 Modalidades de Aquisição

3.1.1 Catálogo de Aprovisionamento Público da Saúde da ACSS⁶⁷:

Tem como principal função a desburocratização do processo de aquisição, garantindo transparência nas compras e concorrência igualitária entre fornecedores.

A disponibilização *on-line* dos produtos assume um papel importante, na medida em que auxilia os Serviços de Aprovisionamento na decisão através da exibição dos contratos públicos de aprovisionamento [5].

A utilização da sua potencialidade total pressupõe ligação à *internet*, bem como credenciais de autenticação.

3.1.2 Aquisições Diretas

Para os produtos que não se encontrem inscritos no catálogo da ACSS, será possível realizar um Pedido Direto ao Fornecedor, tendo que, para tal, pedir, a pelo menos três, um orçamento. Será realizada a Nota de Encomenda (NE) ao que se apresentar como sendo o mais favorável economicamente.

3.1.3 Empréstimos

No caso de se estar perante um PF cuja necessidade é evidente, e para o qual as existências não cheguem para suprir as solicitações, e tendo-se esgotado todas as opções/alternativas terapêuticas sem sucesso, será necessário contrair um empréstimo junto de outro hospital, sendo ele Público ou Privado.

Este procedimento subentende um contato telefónico inicial com a entidade que irá realizar o empréstimo do PF em questão, seguida da sua formalização através do envio de um telefax, onde se discrimine o produto, a dosagem e a quantidade acordada.

⁶⁷ Administração Central do Sistema de Saúde.

Com a contração de um empréstimo, assume-se o compromisso de restituir o produto emprestado assim que ele se encontrar disponível.

3.1.4 Farmácias de Oficina

Na eventualidade do produto em questão ter pouca rotatividade, ser de primeira necessidade⁶⁸ e/ou ser um medicamento manipulado⁶⁹, torna-se mais viável adquiri-lo junto das Farmácias de Oficina⁷⁰, garantindo-se, assim, uma resolução expedita.

Ter-se-á que ter em conta que o preço de aquisição é, regra geral, superior aos praticados pelos Fornecedores e/ou Laboratórios.

3.1.5 Autorização de Utilização Especial (AUE) [6]

Este é um procedimento considerado excecional, reservado a situações bem definidas, encontrando-se circunscripto aos casos em que os medicamentos em questão não possuem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) Português. A sua aquisição tem de ser devidamente e atempadamente autorizada pelo INFARMED.

Na origem do processo, encontra-se o preenchimento da Justificação Clínica por parte do Diretor do Serviço requerente, sendo a sua idoneidade posteriormente avaliada pela CFT. Nos casos em que o produto já tenha sido alvo de avaliação positiva anterior, e na ausência de novos dados que ponham em questão os fundamentos tidos em conta previamente, não será necessária a avaliação mencionada⁷¹.

Uma vez atestada a mais-valia correspondente, será necessário enviar o pedido de Autorização de Utilização Especial (AUE) devidamente preenchido para o INFARMED. Para os PF de consumo anual, estes pedidos devem ser remetidos durante o mês de Setembro do ano anterior ao que se referem. Para produtos de uso esporádico, a AUE respetiva poderá ser requerida em qualquer período do ano.

No pedido de AUE, deverá constar, entre outros, o Estabelecimento Requerente, a composição qualitativa e quantitativa do PF e o Titular da AIM do País de origem.

Os medicamentos ao abrigo deste regime são os únicos cuja cartonagem e/ou informação inclusa poderá ser encontrada num idioma que não o Português.

⁶⁸ Quando se encontra em rutura de *Stock*.

⁶⁹ Não podendo a sua produção ser feita Laboratório dos Serviços Farmacêuticos do CHVNG/E.

⁷⁰ Geralmente a Farmácia Lemos ou a Farmácia Trindade.

⁷¹ Contudo, será necessário o preenchimento de uma nova Justificação Clínica.

3.1.6 Aquisição de Medicamentos Hemoderivados⁷²

Dado o processo de produção e tendo em conta os riscos associadas ao seu uso, estes são medicamentos sujeitos a um procedimento/controlo especial.

São, portanto, medicamentos sujeitos a circuito próprio, que, apesar da sua encomenda poder ser feita diretamente ao fornecedor, têm de ser sujeitos a um estudo rigoroso por parte do INFARMED, sendo, no fim, emitido um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL)⁷³. Inerente a estes produtos, encontra-se ainda um boletim analítico.

A apresentação destes documentos é obrigatória aquando da receção dos referidos produtos, devendo os mesmos ficar armazenados nos SF pelo tempo estipulado na legislação.

3.1.7 Aquisição de estupefacientes e psicotrópicos

Dado o seu potencial de abuso, o efeito demarcado na personalidade humana e tendo como objetivo a prevenção do seu tráfico, o INFARMED delineou seis tabelas onde constam todos os produtos abrangidos pela descrição anterior, fazendo-se regulamentar os mesmos por legislação específica [7].

Para todos os medicamentos que se encontrem nas tabelas compreendidas entre a I e a IV, com exceção da II-A, será necessário, aquando da sua encomenda, o preenchimento de uma requisição escrita que deverá estar devidamente assinada e autenticada pela Direção Técnica dos Serviços Farmacêuticos. Esta requisição, sob a designação de “anexo VII”, terá de acompanhar a nota de encomenda criada pelo Serviço de Aprovisionamento, sendo o original devolvido aos SF aquando do envio dos respetivos produtos.

3.2 Serviço de Aprovisionamento

Para que um determinado pedido de compra seja aceite pelo Serviço de Aprovisionamento (SA) tem de ser previamente aprovado/autorizado pela Direção Técnica dos SF.

O primeiro passo, à responsabilidade dos SA, será a verificação da existência do designado “Procedimento” para o produto em questão, que mais não é do que a descrição prévia do método de aquisição, bem como do Fornecedor/Laboratório a quem encomendar. A elaboração destes procedimentos é da responsabilidade exclusiva dos SA, tendo como critério maioritário o preço de aquisição.

⁷² Também designados de Derivados do Sangue ou Plasma Humano.

⁷³ Caso o produto apresente previamente o Certificado Oficial Europeu de Libertação de Lote (COELL).

Para os produtos que não possuem descrito o respetivo procedimento, ter-se-á que recorrer ao Catálogo de Aprovisionamento Público da ACSS e/ou contato direto com Fornecedores/Indústria Farmacêutica, realizando-se uma análise de mercado.

Estando o Fornecedor escolhido e o procedimento elaborado, procede-se então à “Cabimentação”, cuja responsabilidade pertence aos Serviços Financeiros. A cabimentação traduz-se na inclusão dos valores das faturas associadas aos medicamentos no orçamento do Hospital, assegurando-se, assim, a “Garantia de Pagamento”⁷⁴.

O último passo antes do envio da Nota de Encomenda para o Fornecedor consiste na autorização ou pelo Diretor dos Serviços de Aprovisionamento, no caso de o valor em questão não ser superior a quinze mil euros, ou pelo Conselho de Administração, para todos os valores superiores ao referido.

Uma vez autorizada, a NE encontra-se pronta a ser remetida para o respetivo Fornecedor/Laboratório, discriminando o(s) produto(s), número de unidades, número da encomenda e data, entre outros.

Os SA, para além dos medicamentos, são também responsáveis pelas restantes áreas de aprovisionamento, nomeadamente os dispositivos médicos e os consumíveis.

3.3 Receção e Conferência de Produtos

Neste processo, poderão intervir até quatro classes profissionais distintas: Assistentes Técnicos (AT), Assistentes Operacionais (AO), Técnicos de Diagnóstico e Terapêutica (TDT) e/ou Farmacêuticos, dependendo das tarefas a desempenhar, bem como dos produtos a rececionar⁷⁵.

Aquando da chegada da encomenda aos SF, o AO é o responsável pela sua receção, confirmando que o destinatário é, efetivamente, o CHVNG/E. Terá também de confirmar uma primeira vez que os produtos entregues são os que correspondem na guia de remessa/fatura inclusa, devendo, para tal, descondicionar os mesmos, priorizando/destacando os produtos cujas condições de armazenamento são especiais, de modo a ser feita uma conferência prioritária⁷⁶.

O cruzamento entre a fatura e os produtos rececionados é feito pelo TDT, tendo em especial atenção o número de lote, o cumprimento das condições de armazenamento, o número de unidades, a validade, a dosagem, a forma farmacêutica e as condições da embalagem. Uma

⁷⁴Tem como pressuposto a garantia de capital disponível, de modo a que o Hospital possa cumprir os compromissos financeiros a que se propôs.

⁷⁵ Os Farmacêuticos intervêm neste processo no caso dos produtos a rececionar serem medicamentos de Ensaio Clínico, Benzodiazepinas, Psicotrópicos e Estupefacientes e/ou Derivados do Plasma Humano.

⁷⁶ Aplicável, por exemplo, aos produtos refrigerados.

vez confirmada a integridade da encomenda, o TDT deverá rubricar e datar a fatura/guia de remessa, colocando-a no respetivo tabuleiro na área da receção de encomendas.

Regularmente, a Assistente Técnica dirige-se à zona de receção de encomendas com o intuito de levantar as faturas já conferidas, dando a entrada informática das mesmas. É a partir deste momento que os produtos fazem parte efetiva do *stock* dos SF. Um duplicado da fatura permanecerá no arquivo dos SF, ao passo que o original será remetido para os Serviços Financeiros.

O processo de receção termina com a colocação dos produtos, por parte dos AO, nos respetivos locais.

Para os medicamentos derivados do plasma humano, estupefacientes e medicamentos experimentais associados aos Ensaios Clínicos, a conferência é da responsabilidade dos farmacêuticos a exercer funções nas respetivas áreas.

Na eventualidade de os produtos rececionados não coincidirem com o discriminado na fatura e/ou as suas condições físicas não serem as esperadas, a AT fica encarregue de entrar em contato com os Fornecedores/Laboratórios, negociando a resolução das discrepâncias, assentando a sua solução na concessão de uma nota de crédito e/ou na devolução dos mesmos ao fornecedor.

3.4 Armazenamento

Uma vez disponibilizados informaticamente, os produtos farmacêuticos tornam-se parte efetiva do *stock*, sendo necessário dispô-los de forma adequada, para que quando sejam necessários, o seu resgate seja facilitado.

Informaticamente os vários armazéns que constituem os SF estão divididos em oito secções distintas:

- F2 - Armazém da unidade II;
- F3 - Armazém Central, onde constam todos os produtos farmacêuticos, bem como os Hemoderivados e produtos de Nutrição Parentérica;
- F4 - Ambulatório;
- F5 - Citotóxicos/Oncologia;
- F7 - Armazém de Soros/Desinfetantes de grande volume;
- F8 - Estupefacientes/Psicotrópicos;
- F9 - Ambulatório, em específico os medicamentos que se encontram no RFID;
- Q1 - Quarentena.

Os produtos encontram-se agrupados, tendo-se, entre outros, os produtos de nutrição artificial, desinfetantes e detergentes, meios de contraste, medicamentos usados em afeções

oculares, medicamentos de refrigeração obrigatória, ambulatório, quarentena e especialidades farmacêuticas⁷⁷. Uma vez agrupados, os produtos são arrumados por ordem alfabética, tendo em conta a Denominação Comum Internacional (DCI). A ordenação faz-se da esquerda para a direita, para depois serem arrumados na prateleira inferior, seguindo o mesmo critério. Os produtos de validade inferior são colocados à frente, de modo a promover a sua dispensa prioritária/rotatividade.

Existem também situações excecionais que requerem condições de armazenamento específicas, como é o caso dos estupefacientes e psicotrópicos, que se encontram armazenados num local de acesso reservado, com fechadura de segurança, os injetáveis de grande volume, que são colocados num armazém que permita o seu fácil trânsito, os produtos inflamáveis, que se encontram num armazém fisicamente separado da farmácia, cujas peculiaridades são definidas por lei⁷⁸, os produtos fotossensíveis, que se encontram revestidos por papel de alumínio, de modo a promover a sua estabilidade. Os citotóxicos encontram-se fisicamente separados dos demais, permanecendo fechados num armário próprio. Os produtos termolábeis são armazenados em frigoríficos de temperatura controlada e dotados de alarme automático.

Com o intuito de garantir a estabilidade dos produtos, e, conseqüentemente, a segurança dos utentes, as condições de armazenamento, nomeadamente a temperatura e a humidade relativa, são rigorosamente controladas, fazendo-se, para tal, uso do sistema ViGIE®, cuja difusão pelos SF abrange todas as áreas, estendendo-se ao interior dos frigoríficos. Também é garantida a ausência à exposição de luz direta como meio de prevenir alterações nos mesmos.

3.4.1 Quarentena

Os prazos de validade expirados são uma ocorrência deletéria, tanto para o utente, como para o Hospital, por se traduzirem num risco acrescido de eventos adversos e/ou falta de confiança nos PF, bem como num impacto negativo no orçamento do CHVNG/E.

Aquando da aproximação da data final, devem-se rentabilizar ao máximo os medicamentos, promovendo a sua rotação para os serviços cujo consumo dos mesmos seja elevado. No caso de, mesmo recorrendo a esta medida, não ser possível esgotar os remanescentes, ter-se-á de os colocar em quarentena⁷⁹, tendo-se que contactar a indústria farmacêutica, a fim de se encontrar resolução para a situação.

⁷⁷ Não existe discriminação entre as várias formas farmacêuticas, encontrando-se dispostos somente segundo o seu DCI.

⁷⁸ Têm de obrigatoriamente possuir uma trave cindível, detetor de fumos, sistema de ventilação e chuveiro de deflagração automático.

⁷⁹ Região própria do armazém, que permite que os medicamentos nesta situação se encontrem fisicamente demarcados dos demais.

Após o contato com a indústria, uma das duas opções serão possíveis:

1. A Indústria responsabiliza-se pelos PF em questão:
 - a. Fornecendo medicamentos idênticos cuja data de validade seja superior, sem que disto resulte qualquer encargo financeiro para o CHVNG/E.
ou
 - b. Concede uma nota de crédito.

2. A Indústria não aceita a responsabilidade dos mesmos, por não se verificarem todas as premissas estipuladas, ficando o Hospital incumbido da sua administração/gestão. Ter-se-á que forçosamente preencher a guia de inutilização de medicamentos, que irá resultar na consequente incineração do PF em questão.

4. Produção de Medicamentos

Dadas as peculiaridades inerentes ao tratamento de uma população tão extensa como a da responsabilidade do CHVNG/E, é expectável que surjam situações em que as especialidades apresentadas pela Indústria Farmacêutica não se adequam às condições particulares do doente, sendo necessária uma adaptação a nível individual.

Será sempre mais recomendada a ingestão dos nutrientes, mesmo que provenientes de produtos nutricionais artificiais, pela via oral, de modo a promover o correto funcionamento do trato gastrointestinal. Na eventualidade de tal não ser possível, ter-se-á que recorrer a alternativas ditas de recurso, nas quais se inclui a Nutrição Artificial Parentérica (NAP) ou abreviadamente, Nutrição Parentérica (NP), que visa suprir as necessidades nutricionais⁸⁰ através do fornecimento de macro e micronutrientes.

Dada a severidade das afeções oncológicas e o risco potencial da terapêutica subjacente, é facilmente compreensível que o Farmacêutico tenha um papel central, tanto na validação do ciclo terapêutico, como na supervisão do seu manuseamento.

Com o intuito de racionalizar o consumo de medicamentos e de modo a evitar o seu desperdício, é também da responsabilidade dos SF o reembalamento de especialidades farmacêuticas, tanto para distribuição aos Serviços que constituem o CHVNG/E, bem como para a dispensa em ambulatório. Esta tarefa é desempenhada por um AO, sendo as peculiaridades destes produtos exploradas na secção “Reembalagem”.

Uma importância acrescida deverá ser dada aos procedimentos de Farmacotecnia, pois somente através dos mesmos será possível garantir um elevado nível de qualidade e segurança, produzindo-se formulações desprovidas de contaminantes e com a estabilidade físico-química desejada.

⁸⁰ Aminoácidos, glucose (carboidratos), lípidos (gorduras) e sais minerais (eletrólitos).

4.1 Formas Farmacêuticas Estéreis

Uma vez que as formulações incluídas nesta categoria se caracterizam por serem microbiologicamente estéreis, desprovidas de substâncias pirogênicas e administradas por via endovenosa, dever-se-á ter atenção às condições sob as quais elas são preparadas, a fim de garantir que são alcançadas a qualidade e a segurança desejadas [8]. Isto só é possível através do uso da técnica asséptica e do controlo apertado das condições ambientais/desinfecção da área de manipulação (e envolventes), descritas no manual de procedimentos.

A Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV) é a área designada para o efeito, sendo as diversas áreas classificadas, de acordo com o seu nível de pureza microbiológico, em área negra, cinzenta ou branca. A área branca é considerada como a mais limpa. O acesso é feito pelo vestiário, onde os profissionais devem retirar todos os adereços pessoais, bem como efetuar a troca da vestimenta pelo fato de algodão, colocando touca e proteção de sapatos.

Uma vez na antecâmara, dever-se-á colocar a máscara e separar todo o material de proteção necessário (bata e luvas) sobre um campo estéril, efetuando-se seguidamente a lavagem das mãos, recorrendo-se à técnica descrita no local⁸¹.

Feita a correta lavagem das mãos e antebraços, será ocasião de vestir a bata cirúrgica descartável e colocar as luvas.

Convém realçar que existe um diferencial de pressão entre os vários compartimentos, criando-se um fluxo de ar propício às necessidades exigidas pelas diferentes preparações. Na sala de preparação dos citotóxicos, existe uma pressão negativa, verificando-se uma pressão positiva na sala de preparação da nutrição parentérica. Existe ainda um diferencial de pressão entre a antecâmara e o vestiário, gerando-se, assim, um fluxo de ar da antecâmara para o vestiário.

Na antecâmara, encontra-se um móvel, contendo material de apoio previamente descontaminado, no qual será possível encontrar alguns produtos farmacêuticos e material clínico.

Os procedimentos específicos divergem de acordo com os produtos a preparar, ficando a sua exposição reservada para o momento oportuno.

⁸¹ Técnica Asséptica de lavagem das mãos.

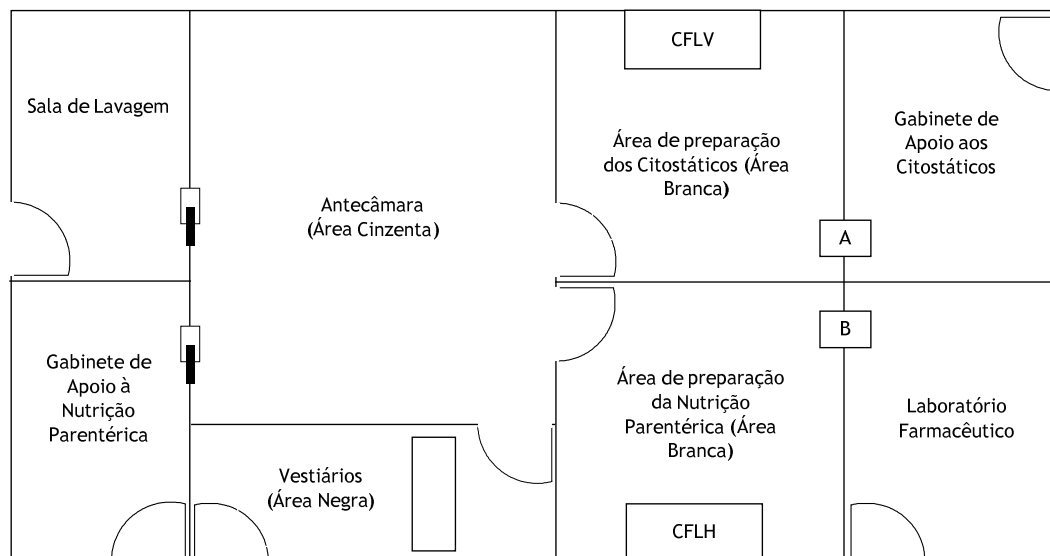


Figura 1 - Tipologia da Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV).

4.1.1 Preparação de Nutrição Parentérica

As bolsas nutritivas têm como função o aporte de proteínas e energia adequado às condições do doente, estando geralmente presentes lípidos, proteínas, glucose e água. Estão disponíveis várias formulações de conteúdo quantitativo diferente, permitindo abranger um elevado número de situações. Estas bolsas nutritivas permitem a manutenção adequada do estado nutricional do doente durante vinte e quatro horas.

As bolsas usadas neste hospital são tri-compartimentadas, sendo estes compartimentos unificados aquando da sua preparação. Devem ainda ser estéreis e apirogênicas, possuir uma densidade nutricional e osmolaridade tolerável, bem como serem ausentes de toxicidade.

Poderão ser dispensadas bolsas sem aditivização (podendo possuir ou não eletrólitos), aditivadas, nas quais se inclui a adição de vitaminas, oligoelementos e/ou eletrólitos e as bolsas para Neonatologia⁸².

No início da terapêutica, o médico, ou o nutricionista, deverá fazer chegar aos SF uma prescrição manual em impresso próprio, na qual constem as seguintes informações:

- Identificação do doente;
- Serviço em que se encontra;
- Peso, altura e idade;
- Diagnóstico;
- Tipo de bolsa;

⁸² Feitas de modo individual, tendo por base o perfil nutricional do recém-nascido.

- Necessidade de aditivção (soluções hidrossolúveis, lipossolúveis ou de oligoelementos);
- Ritmo de perfusão;
- Data de prescrição;
- Identificação do médico prescritor.

As bolsas são preparadas numa base diária⁸³, iniciando-se as atividades de manipulação às 11 horas, após a confirmação do estado da prescrição por via telefónica. As prescrições das bolsas de Neonatologia são recebidas por telefax ou correio eletrónico.

Inicialmente, realiza-se a importação dos dados dos doentes que nos dias anteriores se encontravam a realizar NP, para que, seguidamente, se faça a confirmação (através do contato telefónico com os serviços requisitantes) da manutenção ou cessação da alimentação parentérica. A mudança do doente para outro serviço do hospital implica uma nova prescrição por parte do serviço de destino.

Após receção das novas prescrições médicas, proceder-se-á à introdução informática dos dados. O programa informático irá analisar a composição das bolsas, avaliando a sua estabilidade, indicando as condições e o tempo de armazenamento.

Todos os cálculos que sejam feitos pelo Farmacêutico desta área são conferidos por um TDT.

Estando tudo agendado, será ocasião de imprimir a lista de material necessário e os rótulos das bolsas. Nos rótulos deverão constar, entre outras informações, o nome do doente, o serviço em que se encontra, a composição qualitativa e quantitativa da bolsa, as condições de utilização, o prazo de validade e o modo de conservação.

Uma vez na posse da lista de material, o AO que se encontra na antecâmara, confere (sob supervisão do Farmacêutico) o número de unidades, o lote e a validade de todos os produtos farmacêuticos necessários, reunindo também o material clínico (*e.g.*, agulhas e seringas). Todo o material será previamente descontaminado⁸⁴ com álcool a 70 % antes de entrar na sala branca.

Na sala branca, ter-se-á de descontaminar a Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH), recorrendo-se a uma compressa embebida em álcool a 70 %. Realizam-se os movimentos de descontaminação de acordo com o inscrito no manual de procedimentos desta área, ou seja, de cima para baixo, do fundo para a parte proximal, sempre com sobreposição de campo [8].

⁸³ Com exceção das bolsas previstas para o fim-de-semana, que são preparadas na sexta-feira, sendo o seu armazenamento da responsabilidade do serviço requisitante.

⁸⁴ Exceto aqueles, que por indicação do fornecedor, garantam esterilidade (por exemplo, material clínico).

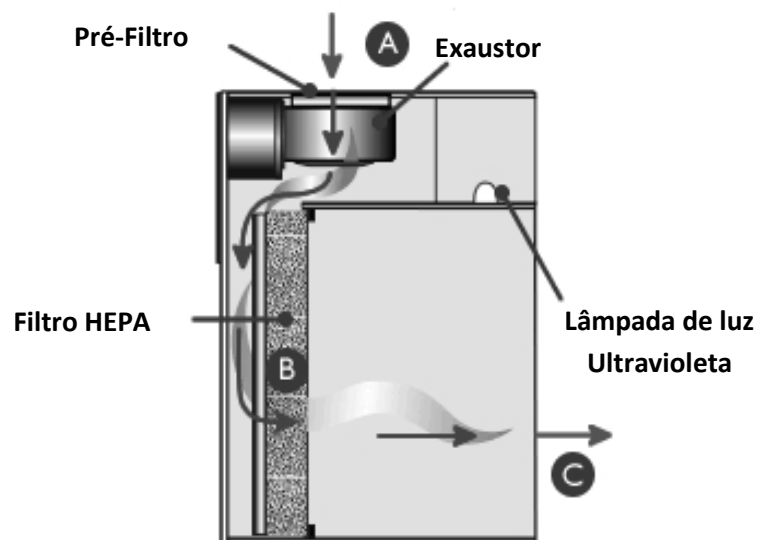


Figura 2 - Representação esquemática da Câmara de Fluxo Laminar Horizontal (CFLH). (A) Entrada de Ar (B) O Ar move-se pela parte posterior da câmara, sendo, posteriormente, forçado pelo filtro High Efficiency Particulate Air (HEPA) (C) Saída de Ar de elevada qualidade (classe 100).

Após a descontaminação da CFLH, procede-se à colocação de um campo esterilizado, sendo disposto sobre o mesmo todo o material previamente selecionado, evitando-se movimentos bruscos que perturbem o fluxo de ar. Uma vez reunido todo o material necessário dentro da câmara, procede-se à troca das luvas, iniciando-se a preparação das bolsas.

Todas as medições são duplamente conferidas, sendo o processo de aditivação feito de acordo com a ordem pré-estabelecida [8]:

1. Aminoácidos;
2. Glucose;
3. Lípidos;
4. Eletrólitos⁸⁵;
5. Oligoelementos;
6. Vitaminas.

A ordem enunciada tem como objetivo a diminuição das possíveis alterações de estabilidade.

Nas bolsas de Neonatologia, a quantidade de macronutrientes vem discriminada na prescrição, tendo, portanto, de ser adicionados os volumes correspondentes através da porta de preparação (evidente na Figura 3) de uma bolsa Nutrimix[®] vazia. Todos os aditivos serão,

⁸⁵ A sua adição apresenta uma ordem específica, sendo a primeira a solução de fosfato, seguida de todos os iões monovalentes, dos iões bivalentes e, por fim, do cálcio.

posteriormente, adicionados pela porta de injeção de aditivos, sendo a ordem de adição dos componentes idêntica à das bolsas dos adultos.

Para uma dada prescrição de Neonatologia, será sempre necessário fazer a distinção física entre os produtos hidrofílicos e lipofílicos, recorrendo-se a duas bolsas distintas.

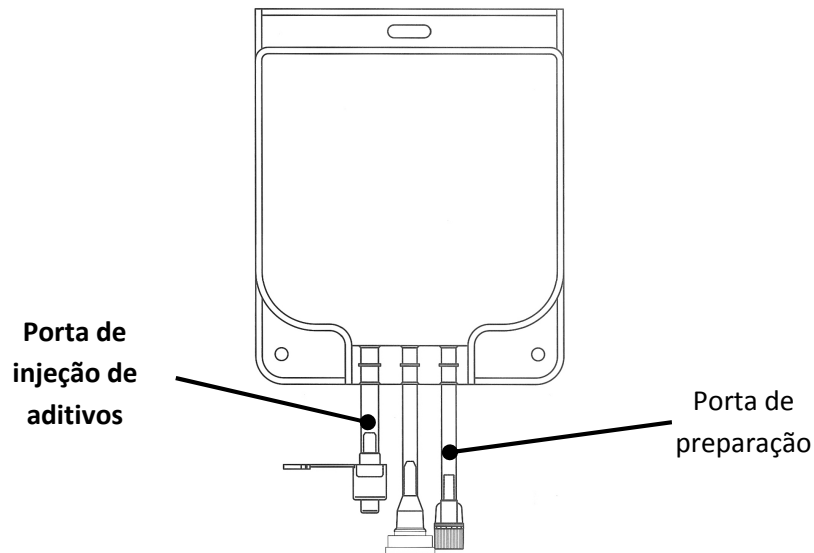


Figura 3 - Bolsa Nutrimix® usada na preparação da Nutrição Parentérica de Neonatologia.

O preenchimento das bolsas Nutrimix® com macronutrientes é feito com recurso ao sistema de medição de volumes dotado de seringa, cuja ponta apresenta um adaptador específico e rosca. É neste adaptador, presente na extremidade da seringa, que se unem as quatro “linhas” terminadas em espigão representadas na Figura 4. Cada uma destas “linhas” é identificada pela cor da pinça de selagem correspondente, que, segundo os procedimentos adotados, corresponde, sempre do mesmo modo, a uma determinada solução (vermelho para os aminoácidos, azul para a água, amarelo para a glucose e verde para os lípidos).

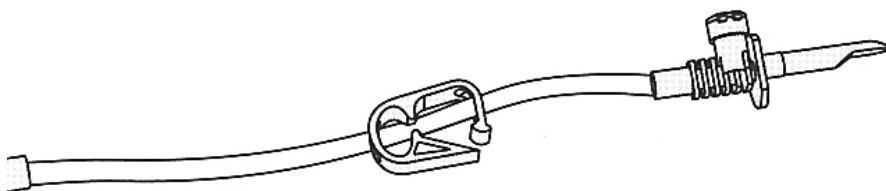


Figura 4 - “Linha” contendo a pinça de selagem e o espigão.

Será benéfico realçar que as bolsas contendo a solução lipídica são sempre as últimas a ser preparadas, uma vez que a passagem desta solução tende a deixar resíduos no sistema de medição.

Antes das bolsas serem removidas da CFLH, dever-se-á proceder à sua inspeção visual, conferindo-se a sua integridade/estabilidade físico-química (e.g., condição do invólucro, ausência de precipitação, coloração normal, cristalização).

O último passo antes da colocação das bolsas no *transfer* (evidenciado pela letra “B” na Figura 1) será a identificação das bolsas através da colagem do respetivo rótulo.

Uma vez no exterior da UMIV, as bolsas de adulto são acondicionadas em sacos opacos que conferem proteção da luz, devendo os mesmos ser identificados mediante rótulo. No interior do saco, é colocado um filtro antibacteriano. Posteriormente, as bolsas são colocadas no carro próprio até que os AO dos SF os levem até aos respetivos serviços.

As bolsas de Neonatologia são armazenadas sob refrigeração, até que o responsável pelo seu transporte até à Unidade II as venha levantar.

Com o intuito de garantir um serviço de qualidade e em que a esterilidade exigida é alcançada, é realizado um controlo microbiológico, que poderá ser efetuado em dois espaços temporais distintos:

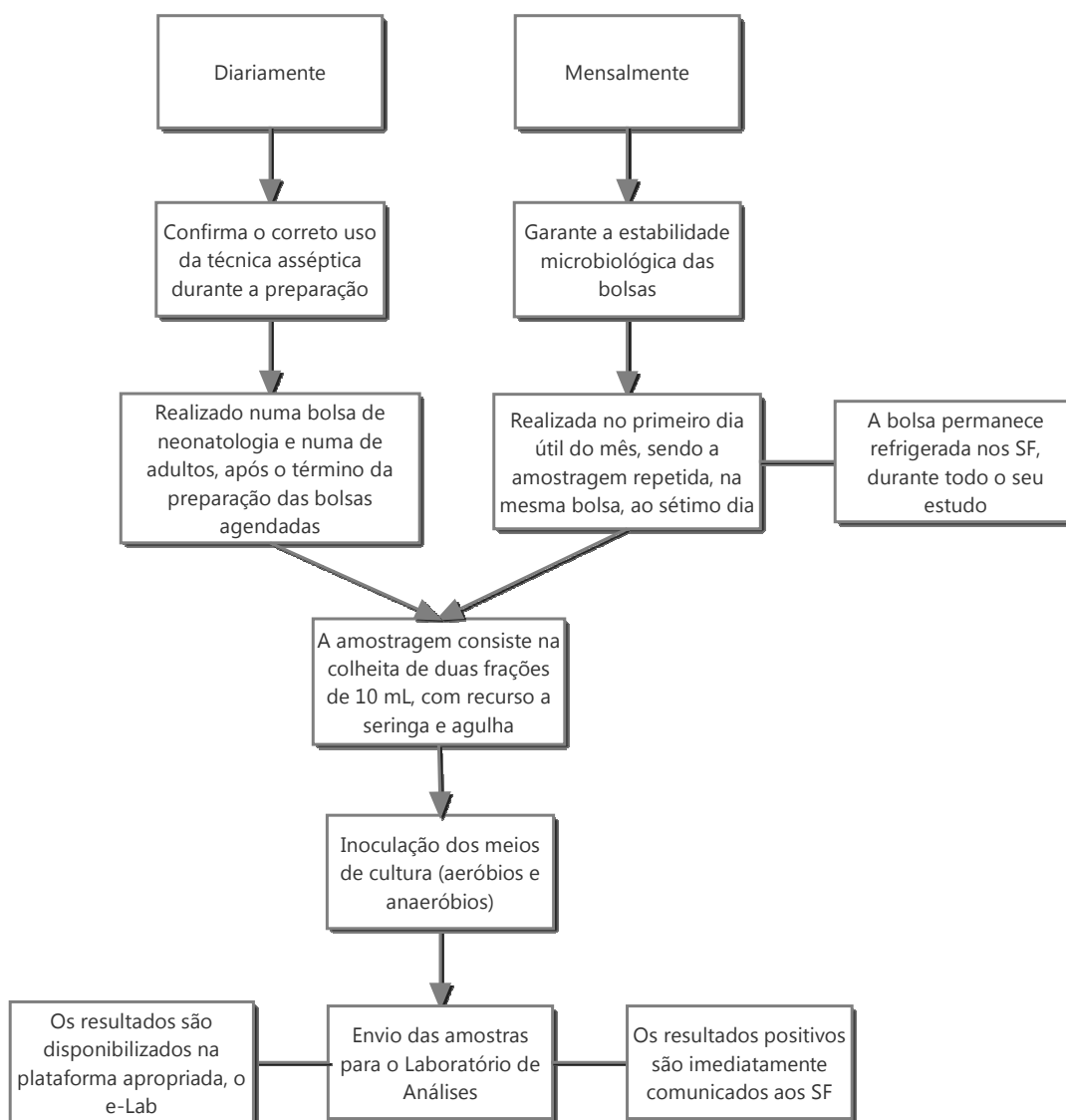


Figura 5 - Esquematização do Controlo Microbiológico.

4.1.2 Preparação de Citotóxicos/Citostáticos

Dado o custo elevado e a evidente toxicidade associada à terapia antineoplásica, estes medicamentos são sujeitos a armazenamento/controlo especial, devendo o seu local de armazenamento ser distinto dos demais PF e estar devidamente rotulado com o símbolo de “Perigo Biológico”.

A Farmácia Oncológica encontra-se em funções das 8:30 às 16:30, de segunda a sexta-feira. Nestes Serviços Farmacêuticos Hospitalares, só se compõem terapias antineoplásicas destinadas a adultos.

As prescrições devem ser elaboradas em formulário próprio ou por via informática⁸⁶, onde devem ser discriminados o nome do doente, peso, altura e superfície corporal, a neoplasia diagnosticada, a terapia antineoplásica e a respetiva dosagem, o número de ciclos de tratamento, a via de administração, a medicação adjuvante (antieméticos, corticosteroides, entre outros), bem como a medicação a ser distribuída em regime de ambulatório.

As novas prescrições médicas devem ser realizadas de acordo com os protocolos existentes nos SF, devendo a sua entrada ser dada, idealmente, 48 horas antes da realização do tratamento.

Para que esta valência funcione de acordo com o estipulado e de modo a que não surjam imprevistos, será necessário o exercício de funções de dois Farmacêuticos, um TDT e um AO.

Começando pelo Farmacêutico presente na sala de apoio, é da sua competência:

- Fornecer o material necessário aos profissionais que se encontram na sala de preparação de citotóxicos (CTX);
- Transmitir em tempo real as confirmações da efetivação da terapêutica⁸⁷;
- Validar as prescrições médicas;
- Calcular os volumes de fármacos e solventes necessários de modo a obter a concentração desejada;
- Preparar os rótulos identificativos dos CTX, onde deve constar:
 - O nome completo do doente;
 - A designação do fármaco;
 - A dose;
 - O tempo de perfusão;
 - Outras informações relevantes, como por exemplo o volume de fármaco usado na produção.
- O planeamento dos ciclos do dia seguinte, tendo por base as informações contidas nos Citogramas/Fichas dos doentes e os dados inseridos no Serviço de Apoio Médico (SAM)⁸⁸;
- Elaboração da lista contendo todos os medicamentos, soros de diluição e material clínico necessário para o dia seguinte;
 - Nesta lista deverão constar o número de unidades, os lotes e os prazos de validade.
- Preparar a medicação auxiliar que acompanha os ciclos.

⁸⁶ No caso da Pneumologia Oncológica.

⁸⁷ A confirmação, o adiamento/reagendamento, o reajuste de dose ou a suspensão do tratamento são feitas pelo médico, tendo em conta os dados laboratoriais do doente. Esta informação faz-se chegar ao SF através do telefax.

⁸⁸ Plataforma de apoio onde constam todas as consultas agendadas no Hospital.

- Preparar as “malas” contendo Xeloda® (Capecitabina), que acompanham vários ciclos terapêuticos, dos quais se destaca:
 - XELOX - Oxaliplatina intravenosa, seguida de administração oral, em ambulatório, de Capecitabina;
 - XELIRI - Irinotecano por via intravenosa, seguida de administração oral, em ambulatório, de Capecitabina;

Nota: As “malas” que acompanham os ciclos quimioterápicos são remetidas ao Hospital de Dia, onde serão cedidas ao doente após a conclusão da administração endovenosa.

No processo de validação, deverá ser confirmada a presença de todos os dados necessários, conferindo-se a área de superfície corporal (ou *Body Surface Area*, BSA), o protocolo presente na prescrição, a cadência do ciclo e se a dosagem e a frequência se enquadram no perfil do doente.

A BSA é calculada através do peso (W) e da altura (H), usando-se a fórmula de Du Bois (1):

$$BSA = 0,007184 \times W^{0,425} \times H^{0,725} \quad (1)$$

A dosagem dos fármacos é calculada, na maioria dos casos, através da BSA. Contudo, existem exceções: a dose de Trastuzumab é calculada a partir do peso do doente; a dose de Carboplatina depende do sexo, idade, peso e creatinina sérica, tendo a Área Sob a Curva (AUC) um papel fulcral.

O segundo Farmacêutico permanece na sala de preparação, supervisionando o procedimento. Está também incumbido da colocação do material dentro da Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV), bem como da remoção dos produtos já preparados e consequente rotulagem e embalagem.

Todas as medições são duplamente conferidas pelo Farmacêutico.

A função do TDT resume-se à manipulação dos fármacos citotóxicos.

O acesso à zona de preparação dos CTX faz-se de acordo com o descrito nas disposições gerais da UMIV, divergindo na máscara adotada que, dadas as características dos produtos em questão, deverá ser do modelo P3.

Convém realçar o fato de que a zona branca reservada à produção destes medicamentos apresenta pressão negativa, evitando-se, assim, que partículas destes fármacos se propaguem a outras divisões.

Na sala de manipulação dos CTX, encontra-se uma Câmara de Fluxo Laminar Vertical, que tem como objetivo a proteção do operador, evitando o contato com as possíveis partículas/aerossóis formados durante a manipulação. A CFLV deverá ser descontaminada no

início e no final dos trabalhos, de acordo com os procedimentos descritos na descontaminação da CFLH da NP.

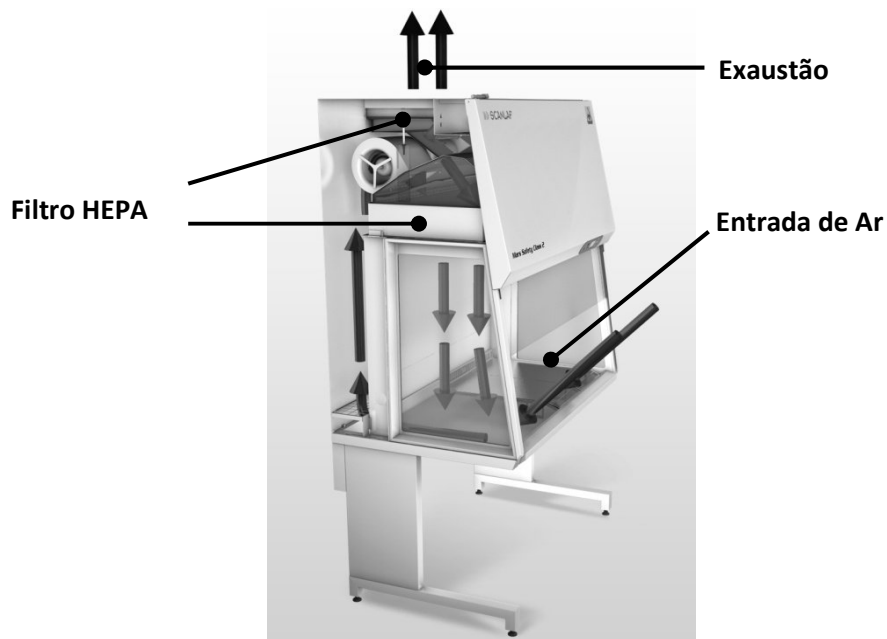


Figura 6 - Representação esquemática da Câmara de Fluxo Laminar Vertical (CFLV) de classe II.

Todo o material usado na preparação de CTX deve ser previamente descontaminado com álcool 70 % antes de entrar na CFLV.

Durante a manipulação, o TDT encontra-se munido de dois pares de luvas, sendo um de latex e o mais exterior de nitrilo. O Farmacêutico utiliza dois pares de luvas em latex.

Uma vez terminados os produtos, estes são colocados no *transfer* evidenciado pela letra “A” na Figura 1.

O material contaminado, os resíduos das soluções não utilizadas e outros produtos são colocados no contentor apropriado, sendo, posteriormente, reencaminhados para destruição por incineração.

O transporte dos produtos citotóxicos, entre os SF e o Hospital de Dia, é feito pelo AO, através do auxílio de malas rígidas devidamente identificadas. O objetivo desta medida será evitar incidentes que provoquem a sua extravasão. Durante o transporte, o AO deverá usar luvas de proteção.

De modo a ser feita uma validação cientificamente correta, os profissionais de saúde têm à sua disposição vários documentos de apoio, tais como os Resumos das Características do

Medicamentos (RCM), os protocolos propostos pelo diretor do Serviço de Oncologia⁸⁹, bem como várias publicações científicas do ramo.

Estão, também, definidas medidas de segurança a serem ativadas/aplicadas na eventualidade de derrame destes produtos, minimizando os efeitos adversos e neutralizando a ameaça⁹⁰.

4.1.3 Preparação de outros Produtos Administrados por Via Endovenosa

Para além da preparação das bolsas de NP e da elaboração de esquemas terapêuticos contendo citotóxicos, são também preparadas outras formulações de administração endovenosa. Estas formulações têm de ser apirogênicas e microbiologicamente estéreis.

A manipulação destes produtos é feita de acordo com os procedimentos da NP, usando-se para o efeito a CFLH.

Neste âmbito, são preparados, por exemplo, a união de várias unidades de Albumina Humana numa só bolsa para perfusão, a reconstituição, e conseqüente diluição, de Myozyme[®] (alglucosidase alfa) e a preparação de Avastin[®] (Bevacizumab) para injeção intravítrea.

4.2 Formas Farmacêuticas Não Estéreis

No momento em que o presente estágio foi desenvolvido, esta valência encontrava-se em fase de transição⁹¹, pelo que, apesar de não se encontrar em pleno funcionamento, fizeram-se medições de massa e preparação de soluções, das quais se pode destacar:

- Ácido acético a 5%;
- Papéis de Sulfato de Magnésio;
- Testes epicutâneos;

Os Farmacêuticos que exerçam as suas funções nesta valência têm à sua disposição os materiais obrigatórios por lei, bem como a toda a bibliografia⁹² necessária à correta preparação destes produtos.

O laboratório encontra-se organizado em três áreas distintas: Pesagem, Preparação de manipulados e Lavagem. As bancadas são de fácil limpeza e as condições de iluminação, ventilação, temperatura e humidade adequadas.

⁸⁹ Aprovados anteriormente pela CFT e pela respetiva UGI (Serviço de Oncologia Médica), tendo por base literatura científica e protocolos pré-estabelecidos em manuais específicos.

⁹⁰ Com recurso a *kits* específicos, localizados em locais estratégicos, nomeadamente, na zona de receção de encomendas, sala de preparação, Gabinete de apoio, etc.

⁹¹ Revisão dos Procedimentos, Normas, entre outros.

⁹² Farmacopeia IV e VIII e o Formulário Galénico Português.

Para que se iniciem os processos de manipulação, é necessário o cumprimento de todas as normas, das quais se salienta o uso de bata, luvas, máscara e touca.

Será também obrigatório o preenchimento da Folha de Preparação, tendo o produto final que conter, obrigatoriamente no rótulo [9]:

- Nome do doente;
- Identificação do medicamento;
- Forma farmacêutica;
- Dosagem;
- Prazo de validade;
- Número de lote atribuído;
- Instruções especiais tais como “agite antes de usar” ou “uso externo”;
- Condições de conservação;
- Via de administração;
- Posologia.

A limpeza do material laboratorial é feita pelos AO, devendo ser respeitados os procedimentos pré-estabelecidos.

4.3 Reembalagem

Com o intuito de racionalizar os recursos, diminuindo os desperdícios e adequando a dispensa à dose unitária, os SF adotaram a reembalagem de Especialidades Farmacêuticas sólidas orais como solução para os casos específicos, garantindo-se a segurança e a qualidade do produto final através do uso de bata, touca, máscara, luvas e procedimentos preestabelecidos.

É uma tarefa executada pelos AO, sob supervisão dos TDT. Realiza-se com o auxílio do equipamento semiautomático de reembalagem, que acondiciona o fármaco entre uma película de Celofane de cor âmbar⁹³ e papel de alumínio, fazendo-se uma selagem hermética. Na face composta por papel de alumínio, consta ainda a impressão do rótulo, onde se deverá ler a Denominação Comum Internacional (DCI), o nome comercial, a forma farmacêutica, a dosagem, o prazo de validade após reembalagem e o lote de reembalagem.

Os prazos de validade variam conforme a apresentação da especialidade. No caso dos medicamentos que se encontram no blister original, a validade tida em consideração é a inscrita no blister. Nos casos em que o blister se encontra ausente, o Prazo de validade é 25%

⁹³ Confere proteção da radiação ultravioleta.

da validade indicada pela indústria⁹⁴. Para os medicamentos que não possam ser expostos à humidade, é conferida a validade de um mês após o reacondicionamento.

⁹⁴ Até ao limite máximo de seis meses após o seu reacondicionamento.

5. Distribuição

Com o intuito que os Produtos Farmacêuticos (PF) cheguem ao doente em tempo oportuno e com o desígnio de garantir uma utilização segura, eficaz e racional dos recursos disponíveis, será benéfico promover uma relação saudável e competente entre os vários Serviços Clínicos (SC) do Hospital e os Serviços Farmacêuticos (SF), tendo sempre como objetivo final o bem-estar do utente.

De modo a adequar o processo de distribuição às necessidades de cada Serviço/Enfermaria, os SF muniram-se de várias metodologias, tais como a Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária (DIDDU), a Distribuição Clássica ou Tradicional, a dispensa de PF em regime de Ambulatório, apresentando-se também circuitos especiais para os fármacos cujas peculiaridades assim o exijam. Todos os métodos adotados apresentam vantagens e desvantagens próprias, que determinam a sua aplicabilidade e eficiência, podendo, para um mesmo SC, estar implementado simultaneamente mais do que um método de distribuição, como, por exemplo, a DIDDU e os ditos Armazéns Avançados (AA).

No CHVNG/E, vigora a prescrição eletrónica, tendo, no entanto, de ocorrer a prescrição manual (realizada em impresso próprio) em casos específicos.

5.1 Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária

É o método mais representativo de distribuição, garantindo maior e melhor segurança, eficiência e gestão dos recursos disponíveis. Permite ainda o acompanhamento da terapêutica e o cumprimento dos procedimentos institucionais e normativos legais.

Apesar do benefício comprovado, nem todos os SC/Enfermarias têm implementado este método, sendo exceções a Unidade de Cuidados Intensivos e Intermédios de Cirurgia Cardiorácica (UCICT), Agudos de Psiquiatria, Pediatria e Obstetrícia.

A dispensa da medicação é realizada em doses unitárias, garantindo-se o suprimento da terapêutica por 24 horas.

Este processo tem o seu início na prescrição médica eletrónica, que, uma vez terminada, é remetida aos SF, onde os respetivos profissionais, em específico, o Farmacêutico, se tornam responsáveis pela sua validação, tomando em atenção os esquemas terapêuticos, as dosagens, a posologia, possíveis interações, entre outros aspetos, recorrendo à informação clínica do doente⁹⁵, bem como de todo o seu conhecimento técnico. A validação farmacêutica reveste-se de importância acrescida, na medida em que se torna num crivo de deteção dos erros de

⁹⁵ Através da plataforma SAM.

prescrição, assegurando, assim, uma terapêutica compreensiva e segura, respeitando sempre o estado fisiopatológico do utente. É também através destes processo que se verifica a necessidade de justificação de alguns PF, tendo a mesma que ser evidenciada em local próprio, cabendo ao Farmacêutico aferir a sua pertinência.

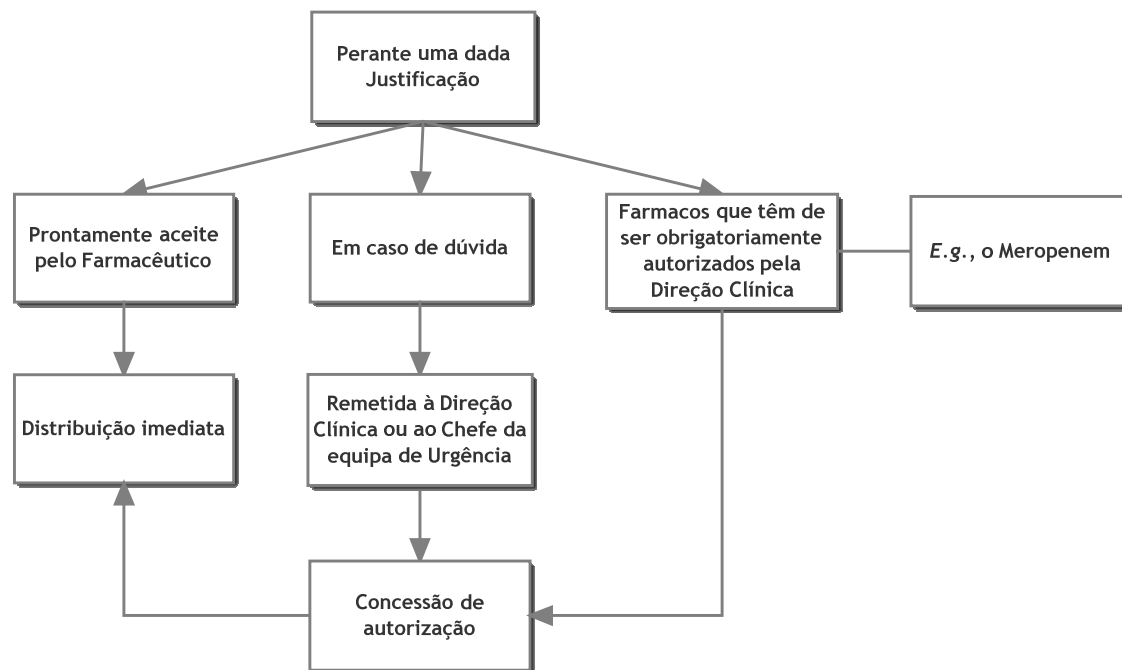


Figura 7 - Resolução de uma Justificação.

Uma vez terminada a validação, procede-se à preparação da medicação⁹⁶, fazendo-se uso das denominadas “malas de medicamentos”, ou, abreviadamente, “malas”, que mais não são que armários portáteis, constituídos por inúmeras gavetas individuais identificadas com o nome ou cama do doente. Estas gavetas serão preenchidas com a medicação correspondente, sendo a tarefa auxiliada pelo “Mapa de Distribuição de Medicamentos” gerado para cada serviço. A preparação destas “malas” é da responsabilidade dos TDT. Os mapas de distribuição deverão ser reimpressos ao início da tarde, de modo a ser possível identificar e corrigir qualquer alteração que tenha sido introduzida pelo médico prescriptor. O resgate da medicação necessária poder-se-á fazer com recurso ao Kardex⁹⁷, bem como ao pequeno armazém existente na porção central desta área, cujo conteúdo corresponde à medicação com maior rotatividade.

É ainda da responsabilidade dos TDT a verificação de possíveis incoerências aquando da reunião de todos os PF.

⁹⁶ Existindo dois horários de distribuição de medicação, nomeadamente às 15h e às 21h.

⁹⁷ Cujo objetivo será a redução de erros e do tempo despendido.

Uma vez terminada a preparação das malas, as mesmas são transportadas até aos respetivos serviços clínicos pelos AO. Uma vez no SC, os AO entregam as “malas” preparadas, recolhendo as “malas” do dia anterior.

As “malas” destinadas aos pavilhões satélites estão prontas às 14:30 horas, ao passo que as “malas” correspondentes ao pavilhão central se encontram preparadas às 20 horas. Às 18 horas, são realizados os sacos contendo as novas prescrições e/ou alterações.

Na Unidade II, a validação e a preparação das malas de medicamentos são da responsabilidade do farmacêutico destacado na unidade.

5.2 Distribuição Clássica ou Tradicional

5.2.1 Armazéns avançados/Pyxis MedStation®

A partir das necessidades fixas dos vários Serviços Clínicos e do consenso entre Farmacêuticos, TDT e Enfermeiros, foram estipulados *stocks* permanentes, cujos níveis foram acordados com base no consumo médio, sendo a sua reposição feita de modo regular.

Nesta metodologia de distribuição, tem-se como pilar o sistema informático implementado, sendo-lhe reservado a função de registo do consumo⁹⁸. Este registo de consumos é feito com o auxílio de leitores óticos presentes nas enfermarias, que permitem o controlo das unidades administradas, tornando, assim, possível o conhecimento do histórico terapêutico do doente, bem como dos níveis remanescentes dos produtos.

Para todos os serviços, são geradas diariamente listas dos produtos cujas existências se encontrem abaixo do *stock* mínimo, sendo a sua reposição feita o mais rapidamente possível. Existem também dias definidos para reposição das existências aos níveis máximos. As existências no Serviço de Urgência são repostas aos níveis máximos todos os dias.

A verificação dos níveis dos produtos é feita informaticamente pelos TDT, sendo a sua reposição da responsabilidade dos AO.

O Pyxis MedStation® é um sistema semiautomático presente na Unidade de Cuidados Intermédios de Cirurgia Cardiorácica e nos Agudos de Psiquiatria, que tem como principal função garantir uma dispensa segura/controlada de medicamentos, mediante autenticação do utilizador, possuindo ainda vários níveis de segurança, conforme o medicamento a ser dispensado⁹⁹. Permite também a gestão informática das existências, podendo ser feito um controlo mais restrito das unidades disponíveis, bem como da rastreabilidade dos produtos. A

⁹⁸ Também permite a consulta das existências, de modo a prever a necessidade de reposição.

⁹⁹ O conteúdo destas unidades limita-se a medicamentos de controlo restrito, nomeadamente estupefacientes, psicotrópicos e benzodiazepinas.

reposição dos estupefacientes é feita exclusivamente por Farmacêuticos, sendo os restantes produtos da responsabilidade dos TDT.

5.2.2 Pedidos Eletrónicos/Manuais de Produtos Farmacêuticos

Esta forma de pedido encontra-se reservada a situações específicas, sendo elas: ausência de DDDU no SC, produtos de grande volume, produtos cujas características obriguem ao preenchimento de Justificação Clínica (JC) e/ou de necessidade esporádica.

Ainda antes da sua satisfação, estes pedidos têm que ser validados por um Farmacêutico, que irá verificar a sobreposição entre a indicação terapêutica/uso destinado e o contemplado pelo Resumo das Características do Medicamento (RCM)/Diretrizes do Hospital.

Após validação positiva e consequente subscrição do Farmacêutico, a requisição é cedida aos TDT, que se responsabilizam pela sua dispensa/satisfação informática e envio para os respetivos Serviços Clínicos.

5.3 Circuitos Especiais

5.3.1 Psicotrópicos, Estupefaciente, Benzodiazepinas [10, 11]

Como referido anteriormente, estes são produtos cujos efeitos demarcados sobre a personalidade humana, bem como o seu potencial de abuso, induzem a necessidade de controlo especial.

Estes produtos encontram-se nos vários serviços, em níveis pré-determinados, devendo a reposição dos mesmos ser solicitada mediante requisição própria (Figura 8). Terá de ser preenchida uma requisição por cada fármaco/dosagem, estando contemplado o doente, a data, o medicamento requisitado, a forma farmacêutica, a dosagem, o número de administrações, o profissional que as administrou, o Serviço Clínico requisitante e a assinatura do Diretor do Serviço ou legal substituto.

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

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Pública	Data		
Total					Total	

Assinatura legal do director do serviço ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Assinatura legal do director dos serviços farmacêuticos ou legal substituto Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Entregue por (ass. legal) Data ____/____/____ N.º Mec. _____ Recebido por (ass. legal) Data ____/____/____ N.º Mec. _____
---	---	--

Modelo A.º 1509 (Exclusivo da NCM, S. A.)

Figura 8 - Requisição de substâncias e suas preparações compreendidas nas tabelas I, II, III e IV (Anexo X).

Uma vez chegada aos Serviços Farmacêuticos, é verificada a sua integridade, idoneidade e coerência. Uma avaliação positiva traduz-se na assinatura do Farmacêutico responsável e inscrição da quantidade a ser fornecida.

Posteriormente, as requisições são transmitidas à Assistente Técnica, que fica responsável pela atribuição do número sequencial aos anexos X e pela saída informática destes produtos.

Após o registo de saída dos produtos no sistema informático, o Farmacêutico responsável prepara a medicação, recorrendo ao documento de saída gerado pelo *software*, devendo ter em conta o modo de administração, o princípio ativo e a respetiva dosagem. Toda a medicação fornecida é fechada em sacos individuais, sendo posteriormente agrupada num saco endossado ao Serviço Clínico a que pertence a requisição.

Um segundo farmacêutico ficará responsável pela conferência da medicação contida nos sacos, tendo como orientação as requisições provenientes dos serviços clínicos, garantindo-se assim uma conferência sem viés.

Uma vez conferidos, estes produtos permanecem nos SF até que os representantes dos serviços os venham buscar, sendo os produtos cedidos após assinatura do local reservado aos mesmos. O documento original permanece arquivado nos SF, ao passo que o duplicado acompanha os produtos até ao serviço requisitante.

Estes produtos estão integrados nos armazéns avançados de alguns serviços, nomeadamente os de Medicina 3, Medicina 4, UCIM, Cardiologia e UCIC. Os pedidos informáticos (semelhantes ao anexo X) destes serviços são consultados numa base diária pelo Farmacêutico, sendo elaborada uma listagem informática. Todo o processo de preparação e conferência é idêntico ao método enunciado anteriormente.

Como enunciado anteriormente, estes fármacos poderão também ser dispensados através sistema Pyxis MedStation[®], tendo que, para tal, o profissional de saúde identificar-se aquando do seu resgate, sob pena de não os conseguir auferir. Os Farmacêuticos são os únicos profissionais de saúde que podem fazer a reposição de *stock* dos estupefacientes e psicotrópicos.

Nota: Todas as movimentações destes produtos são registadas e arquivadas em *dossier* próprio.

5.3.2 Derivados do Plasma Humano

Dada a complexidade e o risco associado aos designados Medicamentos Derivados do Plasma Humano, ou correntemente, Hemoderivados, será expectável que os mesmos sejam sujeitos a controlo rigoroso, através do registo dos lotes dispensados. Estas medidas têm como objetivo a rastreabilidade terapêutica, permitindo, assim, acudir mais rapidamente aos doentes a quem foi administrado um determinado lote com suspeita de anormalidade.

A título de exemplo destes produtos, poder-se-ão enunciar as soluções injetáveis de Albumina Humana, Anti-tripsina α -1, vários fatores e proteínas de coagulação, Imunoglobulinas Humanas, entre outros.

Como já foi referido no capítulo sob o título “Gestão”, as peculiaridades inerentes à receção destes produtos implica que a mesma seja feita por um Farmacêutico, devendo o profissional certificar-se da presença e conteúdo do respetivo Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) e boletim de analítico.

A dispensa destes produtos farmacêuticos compreende o preenchimento de uma requisição específica¹⁰⁰, onde se encontra discriminado o Hospital, o Serviço requerente, o nome, número mecanográfico e a assinatura do médico prescriptor, o doente a que se destina, o produto em questão, a dose/frequência e o diagnóstico/justificação clínica¹⁰¹.

Esta mesma requisição apresenta um quadro destinado aos Serviços Farmacêuticos, que, entre outras informações, discrimina o lote cedido, o número de unidades, o laboratório de origem e o número do CAUL. O Farmacêutico responsável pela dispensa deverá datar, assinar

¹⁰⁰ Da autoria do Ministério da Saúde.

¹⁰¹ Deverá ser coincidente com o descrito no RCM.

e colocar o seu número mecanográfico no local indicado para o efeito. Deverá ainda colocar uma etiqueta na cartonagem do produto, contendo o nome do doente e serviço clínico, de modo a evitar possíveis erros aquando da sua administração.

A cada dispensa destes produtos é atribuído um número interno, sendo ainda gerado, pelo programa informático, um número de saída, que deverá ser inscrito, a vermelho, no topo da requisição.

Uma vez terminado o processo burocrático, estes produtos são acondicionados em sacos plásticos identificados com o Serviço Clínico a que se destinam, aguardando que o profissional responsável os venha levantar. A requisição deverá ser assinada pelo profissional do serviço requisitante, tendo-se, assim, a comprovação de que os produtos foram entregues.

5.3.3 Produtos sujeitos a Justificação/Extra-Formulário

Para os produtos inscritos no FHNM que contemplem a inscrição “(J)”, ou para aqueles com os quais se tenha que ter um cuidado especial aquando da sua seleção, seja devido à severidade dos efeitos adversos ou ao seu elevado custo, ou ainda para os incluídos na categoria extra-formulário, o médico requisitante terá que obrigatoriamente preencher uma Justificação Clínica, onde conste o serviço requisitante, o doente, o diagnóstico, o medicamento em questão, a forma farmacêutica, a dose, a justificação da escolha, entre outros.

Para os casos em que a justificação/uso indicado difere do conteúdo do RCM, o pedido terá de ser avaliado pela CFT e pela comissão de ética.

6. Ambulatório

A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é um cenário em crescente expansão, estando contempladas três situações distintas:

1. Cedência de fármacos a patologias contempladas pela legislação em vigor;
2. Cedência de fármacos em situações devidamente autorizadas pelo Conselho de Administração/não contempladas pela legislação;
3. Venda de Produtos Farmacêuticos que se encontram esgotados nas farmácias de oficina. Para que se verifique esta premissa, o utente ter-se-á que fazer acompanhar da respetiva prescrição médica onde constem, pelo menos, três carimbos de farmácias distintas, atestando a ausência da medicação em questão.

À responsabilidade desta valência poderão ser satisfeitas as necessidades dos utentes, recorrendo a quatro sistemas de distribuição distintos [12]:

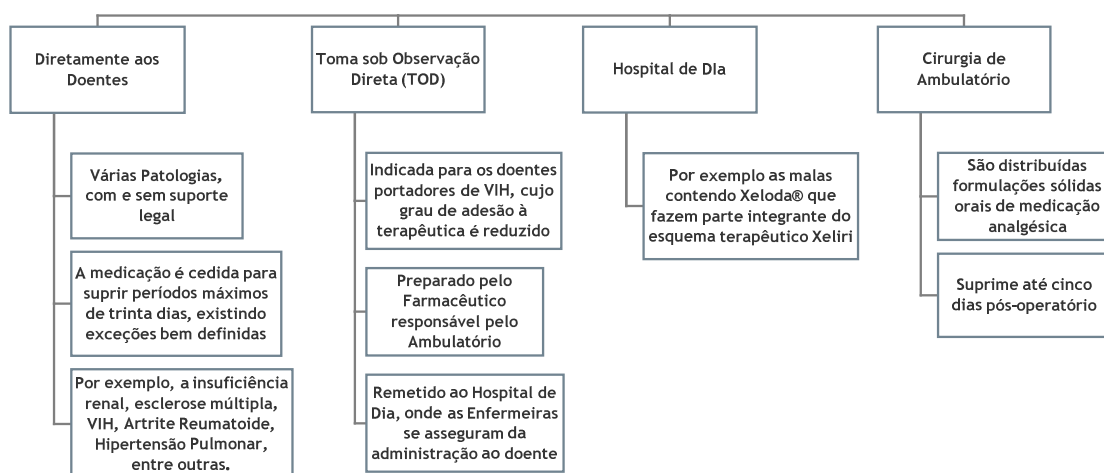


Figura 9 - Sistemas de distribuição de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório.

Para os casos em que não existe legislação de suporte, é necessária a autorização do Conselho de Administração aquando do início do tratamento.

É também nesta valência que se encontra o sistema Identificação por Rádio Frequência (RFID) de produtos farmacêuticos, que, através de etiquetas específicas para o efeito, consegue, para além de informar em tempo real a quantidade disponível de cada produto, fazer uma dispensa de medicamentos segura, evitando-se assim erros de troca de produtos e/ou dosagens.

Uma vez na sala de espera, o utente é convidado a sentar-se na zona reservada para o efeito, sendo-lhe pedida a identificação¹⁰² e a prescrição médica¹⁰³. O farmacêutico responsável, após confirmação do estado da prescrição¹⁰⁴, realiza o resgate da medicação prescrita. Os produtos que se encontram no RFID só poderão ser retirados mediante a passagem do dispositivo identificador pelo leitor magnético¹⁰⁵.

Quando já estiver na posse de todos os produtos constantes na prescrição, os mesmos são colocados num leitor específico que os irá reconhecer, alertando o profissional no caso de o disposto não coincidir com a prescrição médica.

A medicação é posteriormente colocada num saco onde será anexada a folha com o custo total da medicação imputado ao Estado Português.

Serão também prestadas informações sobre a terapêutica, devendo o Farmacêutico assegurar-se de que o utente se encontra devidamente informado sobre o modo, posologia e efeitos adversos associados aos fármacos dispensados.

Os Dispositivos Intrauterinos (DIU), a medicação infantil para o VIH, entre outros, são remetidos à Unidade II, onde serão posteriormente cedidos aos respetivos utentes.

¹⁰² Geralmente o Cartão de Saúde.

¹⁰³ A maioria dos serviços funciona com prescrição eletrónica. O serviço de oncologia permanece em fase de transição, sendo as suas prescrições realizadas de modo manual.

¹⁰⁴ Ativa ou caducada.

¹⁰⁵ Permitindo, assim, a abertura da porta.

7. Ensaio Clínicos

Como parte integrante do processo de investigação, os Ensaio Clínicos são uma mais-valia para a aquisição de novos dados, em especial, os respeitantes à verificação dos efeitos clínicos, farmacológicos ou farmacodinâmicos, a evidência de efeitos adversos/indesejáveis, e/ou dados farmacocinéticos. São processos que pressupõem uma equipa multidisciplinar, sendo os Serviços Farmacêuticos um dos elementos fundamentais, garantindo a segurança, validade e eficácia dos estudos desenvolvidos.

De acordo com o Decreto-Lei 46/2004, um Ensaio Clínico (EC) consiste em “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia”.

Neste mesmo Decreto-Lei, poder-se-á ainda definir o Medicamento Experimental (ME) como “a forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo, testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos cuja introdução no mercado haja sido autorizada, mas sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada”.

Os EC são, portanto, estudos com objetivos e protocolos bem definidos, sendo o seu objeto o ME. Os EC comportam várias fases, sendo a generalização das mesmas descritas na Figura 10.

Ainda antes da sua realização, os EC carecem de autorização do Conselho de Administração do INFARMED, sendo também necessário o parecer da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC)¹⁰⁶ e da Comissão Nacional da Proteção de Dados (CNPD). O seu início também se encontra dependente da autorização do Conselho de Administração da Instituição onde irá decorrer [13].

A inclusão na amostra de estudo de um EC pressupõe o preenchimento do “Consentimento Livre Informado”, que se traduz na “decisão, expressa mediante declaração obrigatoriamente reduzida a escrito, datada e assinada, de participar num ensaio clínico, tomada livremente por uma pessoa dotada de capacidade para dar o seu consentimento ou, na falta daquela capacidade, pelo seu representante legal, após ter sido devidamente informada sobre a natureza, o alcance, as consequências e os riscos do ensaio e ter recebido documentação adequada”. Em casos específicos, poderá ser feita de modo verbal.

¹⁰⁶ Regulamentada pela Portaria 57/2005.

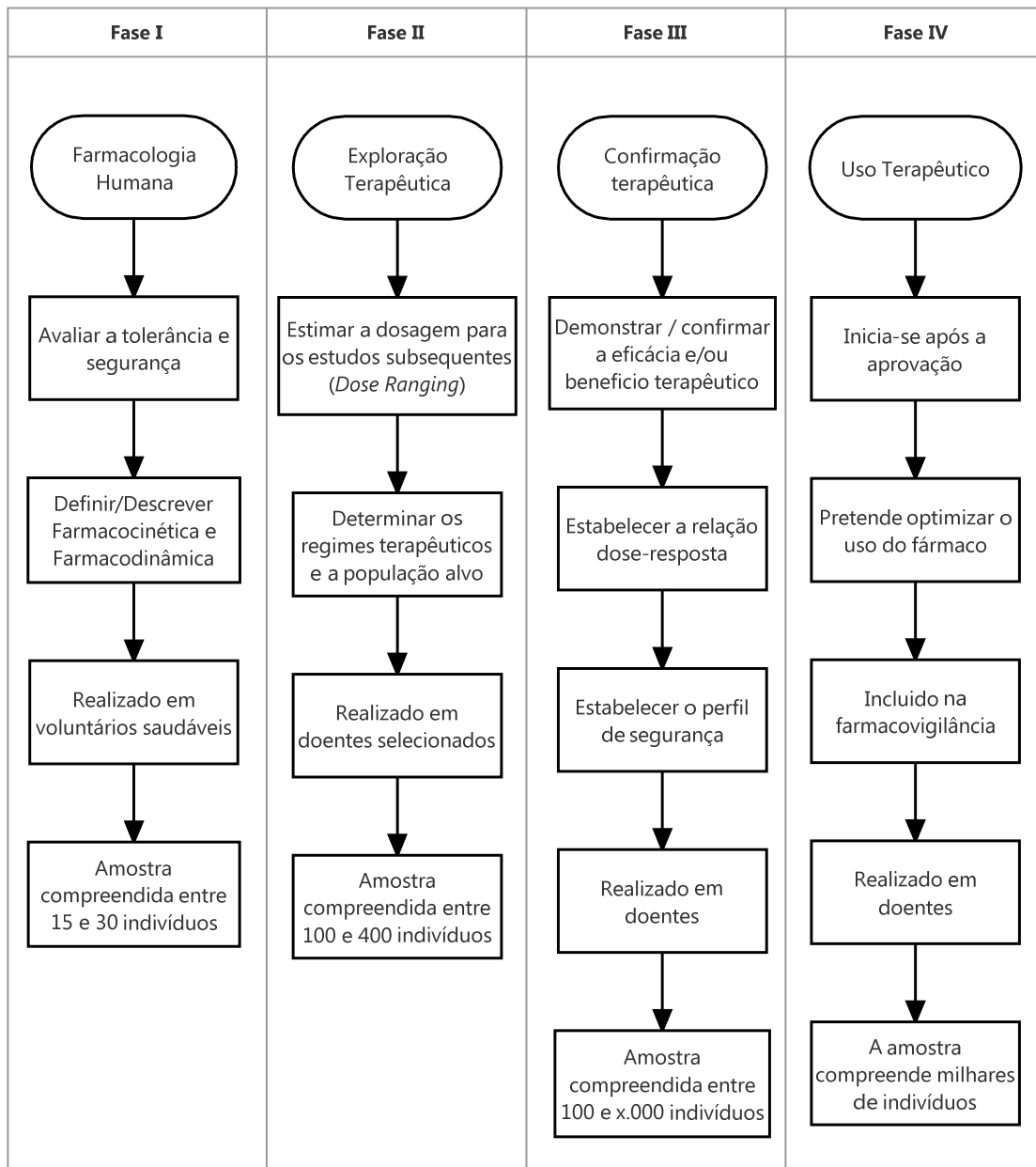


Figura 10 - Fases de um Ensaio Clínico. Adaptado do ICH Topic E8 - General Considerations for Clinical Trials.

Os vies são sempre acontecimentos prejudiciais que podem pôr em causa a fiabilidade dos dados obtidos. De modo a extinguir a introdução de vies de alocação, poder-se-á recorrer à aleatorização/randomização dos participantes, devendo a mesma ser imprevisível, reprodutível e assegurar a comparabilidade entre os grupos.

O processo de ocultação evita a introdução de vies de condução e de deteção, através da ocultação do braço de tratamento. Poderá ser simples, onde o braço de tratamento é apenas ocultado ao participante, duplo, no caso de ser ocultado ao investigador e ao participante, e triplo, para os casos em que se pretende que o participante, o investigador e o avaliador

desconheçam o braço de tratamento. Os ensaios também poderão ser abertos, estando todos os intervenientes informados do braço de tratamento.

7.1 Circuito do Medicamento Experimental

“Nos estabelecimentos de saúde integrados no Sistema Nacional de Saúde, os medicamentos experimentais e os dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já autorizados eventualmente necessários ou complementares à realização de ensaios, devem ser armazenados e cedidos pelos respetivos Serviços Farmacêuticos Hospitalares” [13].

Antecedendo as aprovações necessárias, será realizada a visita de seleção de centro ou de *Feasibility*, cujo intuito será avaliar a experiência e os recursos disponíveis, devendo ser feita uma descrição dos SF, enunciando-se os procedimentos de trabalho, a organização, o espaço físico/equipamentos disponíveis e o *Curriculum vitae* da Equipa Farmacêutica de Ensaio Clínicos.

Uma vez autorizado e após parecer positivo das entidades responsáveis, terá lugar a visita de início, na qual deve participar toda a equipa de investigação. É nesta visita que se faz a revisão dos procedimentos do protocolo, é dada a conhecer a duração do EC, são definidas as responsabilidades da equipa, o circuito do medicamento e confirmadas as condições de conservação do ME. Será também definida a data da primeira entrega e o número de doentes a incluir no estudo. No decorrer desta visita, o promotor irá ceder aos SF o *Pharmacy File*¹⁰⁷, onde deverá constar:

- Versão atualizada do Protocolo do EC;
- Versão atualizada da Brochura do Investigador;
- Cópia do parecer do CEIC;
- Cópia da aprovação do INFARMED;
- Cópia da aprovação do Conselho de administração do CHVNG/E;
- Cópia do acordo financeiro;
- Cópia do parecer da CNPD;
- Apólice de Seguro;
- Amostra da rotulagem utilizada;
- Instruções da preparação do medicamento experimental, se aplicável;
- Formulário de Receção, Dispensa, e Recolha do Medicamento Experimental;
- Formulário de Prescrição Médica;

¹⁰⁷ É neste arquivo que se irão concentrar os vários documentos: formulários de preenchimento obrigatório (e.g. *Study Drug Accountability Log*), os certificados de análise e de libertação de Lote, os registos dos *dataloggers*, entre outros.

- Cópia das instruções de randomização;
- Instruções relativas ao Medicamento Experimental facultadas aos participantes;
- Certificados analíticos da medicação em estudo;
- Relatório da visita de qualificação do Centro;
- Relatório da visita de início do Centro;
- Cópia do formulário de responsabilidade.

Caberá ainda ao Farmacêutico a elaboração do manual de procedimentos específico para cada ensaio, devendo ser abordadas varias temáticas, de entre as quais se destaca:

- O título e número do Protocolo;
- O centro de investigação;
- O nome e contato do Promotor do estudo;
- O nome e o contato dos constituintes da equipa de investigação¹⁰⁸;
- Fase do estudo;
- Objetivo do estudo;
- Desenho do estudo;
- Medicação em estudo;
- Duração;
- Número de doentes a incluir;
- Período de recrutamento;
- Critérios de inclusão e exclusão.

Ainda neste manual de procedimentos, deverão ser incluídos os procedimentos de receção, pedido e devolução da medicação, quais os profissionais que os podem prescrever, as informações dos doentes necessárias para registo¹⁰⁹, a quem deve ser distribuída a medicação, quais os registos que devem ser efetuados e o local onde serão ser arquivados.

Todas as atividades são desenvolvidas de acordo com as Boas Práticas Clínicas.

Aquando da chegada dos ME aos SF, a sua conferência é da responsabilidade de um dos Farmacêuticos da equipa de EC, que realizam uma conferência qualitativa e quantitativa, devendo ainda incidir sobre os números de lote e prazos de validade. As condições de transporte também devem ser verificadas, recorrendo-se aos *dataloggers* inclusos na remessa, responsáveis pela medição da temperatura e a humidade relativa. No final da conferência, dever-se-ão efetuar os devidos registos, recorrendo-se aos formulários necessários (*Study Drug accountability*), devendo, no final, acusar a receção dos ME através do meio acordado com o promotor (plataforma IVRS, IWRS, ou menos frequente, telefax ou correio).

¹⁰⁸ Investigador Principal, Co-Investigadores, *Study coordinator*, Farmacêuticos e Enfermeiros.

¹⁰⁹ Iniciais do doente, nº de randomização, peso, altura, sexo, data de nascimentos e/ou outros.

Após conferência, os ME são armazenados em armários, ou frigorífico, dispostos no gabinete destinado aos EC, sendo o acesso aos mesmos condicionado por fechadura. O ambiente deste gabinete é controlado permanentemente com o uso de termohigrómetros calibrados regularmente e de desumidificador. A informação contida nos *loggers* deverá ser descarregada numa base semanal, sendo, posteriormente, impressa, datada, assinada e arquivada. É também neste momento que o registo manual do frigorífico deverá ser substituído e arquivado. Todos os dados devem ser analisados regularmente, sendo as alterações/desvios detetados imediatamente comunicados ao promotor. A restante equipa de investigação deverá ser alertada e a ME colocada em quarentena e assinalada até a emissão do parecer escrito do promotor.

A prescrição de ME é feita mediante formulário próprio. A dispensa é obrigatoriamente feita por um Farmacêutico, tendo de se seguir o protocolo pré-estabelecido. Deverá ainda conter no rótulo a identidade do doente, bem como a informação sobre a medicação e alertas relevantes. O ato de dispensa obriga ao preenchimento do formulário de contabilização de medicação.

Toda a medicação, embalagens (primárias e secundárias) e dispositivos não usados devem ser devolvidos aos SF, sendo, posteriormente, usados no cálculo da *compliance* do doente.

Durante a execução do EC, várias visitas de monitorização são realizadas pelo monitor, sendo analisada a evolução do EC, a adesão ao protocolo, o uso das Boas Práticas Clínicas bem como a verificação de todos os documentos e registos. No final, o Farmacêutico deverá elaborar o relatório de Visita de Monitorização.

No término do estudo, o Farmacêutico deverá reunir toda a informação necessária, compilando a mesma num documento designado de “Relatório Final”. O *dossier* deverá estar organizado e ser arquivado pelo menos quinze anos¹¹⁰.

Nota: Toda a informação respeitante a esta área é considerada confidencial, pelo que o acesso à mesma é condicionado.

Para além de garantir que os ME são armazenados nas condições exigidas e que os registos são feitos de acordo com o estipulado, é ainda da responsabilidade dos Farmacêuticos dos EC:

- Participar na visita de avaliação ao Centro de Investigação;
- Receção do Pharmacy File;
- Análise do protocolo do ensaio clínico;
- Participar na reunião de início do ensaio clínico;

¹¹⁰ Ou pelo período mínimo de cinco anos se determinado pelo INFARMED e/ou CNPD, por acordo entre o Promotor-Investigador ou por exigências legais.

- Elaboração do manual de procedimentos;
- Registo de todos os movimentos da ME;
- Garantir o correto armazenamento dos ME e Dispositivos;
- Assegurar as Boas Práticas Clínicas;
- Reportar todos os eventos desviantes ao Promotor;
- Verificar os prazos de validade;
- Participar na vista de encerramento do estudo.

8. Farmácia Clínica, Informação de Medicamentos e Farmacovigilância

A atualidade terapêutica exige cada vez mais um seguimento do doente, não sendo suficiente a dispensa informada por si só. Deve-se, portanto, adotar uma atitude proactiva, evitando-se ao máximo as interações e reações adversas associadas aos medicamentos, de forma a garantir uma terapia segura, eficaz e racional.

É neste contexto que se encontra a Farmácia Clínica, sendo a mesma definida como as atitudes, capacidades e conhecimentos necessários aos Farmacêuticos, para que os mesmos se assegurem do uso apropriado, seguro e económico dos medicamentos. É também fulcral que estes profissionais se façam acompanhar de espírito crítico e de todo o conhecimento científico necessário à resolução dos desafios com que se possam deparar.

Facilmente se compreende que para além da dispensa informada de medicamentos, o Farmacêutico Clínico deverá assegurar que a terapia instituída a cada doente é estudada e elaborada à medida das suas necessidades, assumindo o espírito multidisciplinar uma função fulcral na abordagem ao doente. No CHVNG/E, o potencial do Farmacêutico Clínico não se encontra totalmente explorado, não fazendo o Farmacêutico parte das visitas médicas às enfermarias. Apesar disto, estes são profissionais altamente competentes e habilitados para o desempenho da função, estando, desde já, à disposição dos demais profissionais.

Está também implícita a sua integração em comissões técnicas e na Farmacovigilância de medicamentos.

Para que estas premissas sejam alcançadas em pleno, será necessário que os Serviços Farmacêuticos se encontrem dotados de fontes de informação fidedignas e idóneas, de modo a que, quando solicitados, os Farmacêuticos possam partilhar informação rigorosa, clara e em tempo útil. Nos SF do CHVNG/E, os profissionais têm ao seu dispor publicações físicas¹¹¹, tais como livros técnicos, revistas, entre outros, bem como recursos *online*, dos quais se podem destacar o PubMed, UpToDate®, Stabilis, Medscape e o INFARMED.

É ainda dever de todos os profissionais de saúde (Farmacêuticos, Médicos e Enfermeiros), e recentemente, dos utentes, a notificação das Reações Adversas aos Medicamentos (RAM), como meio de obtenção de novo conhecimento científico, promovendo-se, assim, o uso racional das opções terapêuticas disponíveis.

¹¹¹ Presentes na biblioteca dos Serviços Farmacêuticos.

9. Conclusão

Através da realização deste estágio foi-me possível contactar com a realidade inerente à carreira Farmacêutica no âmbito Hospitalar, permitindo-me uma experiência enriquecedora no término da minha formação académica. Foi ainda através desta experiência que constatei que, apesar da realidade da Farmácia de Oficina e Farmácia Hospitalar serem distintas, apresentam entre si muitas intersecções temáticas.

Fiquei ciente de que esta é uma área cada vez mais emergente e merecedora do reconhecimento há muito negado pela ausência dos estatutos da Carreira do Farmacêutico Hospitalar, ficando na expectativa de que a Associação Portuguesa dos Farmacêuticos Hospitalares (APFH) consiga, através da insistência, resolver esta situação, incitando, assim, a que os novos profissionais vejam este ramo da carreira Farmacêutica de uma forma mais atrativa.

Tendo estado sob formação durante 245 horas nos Serviços Farmacêuticos do CHVNG/E, e em menor extensão, mas não menos importante, na Unidade II, percebi que esta é uma vertente onde o rigor científico e a disciplina são fulcrais, podendo os utentes permanecer serenos aquando da sua estadia e/ou levantamento da medicação.

Finalmente, mas não menos importante, foi-me possível contactar com a realidade de trabalhar com uma equipa extraordinária, tendo sido acarinhado e instruído numa base diária, durante todo o meu percurso, o que me permitiu crescer todos os dias, tanto a nível profissional, como a nível pessoal, tornando-me um futuro farmacêutico mais competente, responsável, esclarecido e em concordância com as necessidades dos utentes.

10. Bibliografia

1. Neto, C.; Rodrigues, J. - Manual de Acolhimento do Estagiário. Vila Nova de Gaia: CHVNG/E, 2012.
2. <http://www.chvng.pt/>, acedido a 20/05/2013.
3. Apresentação inserida no Programa de Estagio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Vila Nova de Gaia: CHVNG/E, 2012.
4. DESPACHO n.º 1083/2004 "D.R. Série II" 14 (04-01-17) 747
5. <http://www.catalogo.min-saude.pt>, acedido a 22/05/2013.
6. <http://www.infarmed.pt>, acedido a 25/05/2013.
7. DECRETO REGULAMENTAR n.º 61/94 "D.R. Série I" 236 (94-10-12) 6183.
8. Procedimentos da Preparação de Nutrição Parentérica. Vila Nova de Gaia: CHVNG/E, 2006
9. PORTARIA n.º 594/2004 "D.R. Série I" 129 (04-06-02) 3441.
10. Funções do Farmacêutico Responsável pelo Registo e Distribuição de Substâncias Estupefacientes/Psicotrópicas, Benzodiazepinas e Metadona. Vila Nova de Gaia: CHVNG/E, 2011.
11. Circuito do Fornecimento de Estupefacientes e Registo Informático. Vila Nova de Gaia: CHVNG/E
12. Normas de Cedência de Medicamentos a Doentes em Regime de Ambulatório. Vila Nova de Gaia: CHVNG/E, 2012.
13. DECRETO-LEI n.º 46/2004 "D.R. Série I" 195 (04-08-19) 5368.

Anexo 1

Folha de requisição de Benzodiazepinas.

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI Nº 15/93, DE 22 DE JANEIRO, COM RECTIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

Cliente: 23519 FARM.PORTELA
RUA MARQUES SÁ DE BANDEIRA, 234/8
4400 217 VILA NOVA DE GAIA

Requisição nº 2358236/P
AG - 1773708/P
Data: 14-03-2013
Relativa à factura nº AG - 10256591



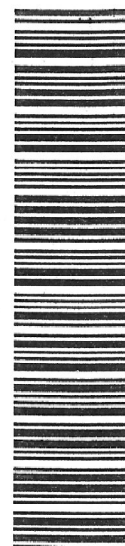
(Nos termos do art. 18.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro.)

Requisita-se a: **Cooperativa dos Proprietários de Farmácia, CRL.**



Página 1 de 1

Código	Designação, Forma Farmacêutica e Dosagem	Quantidade	
		Pedida	Enviada
2584480	ALPRAZOLAM MYLAN 1 MG. 60 COMP.	2	2
5427885	LORAZEPAM CINFA 1 MG 30 COMP.	10	10
5842398	TRANXENE - 5 MG 60 CAPS.	3	3
5816087	XANAX XR 0,5 MG 60 COMP.	10	10



11558073006

De acordo com a legislação em vigor remeto o duplicado devidamente assinado e carimbado, arquivando o original por um período de 3 anos.

FARM.PORTELA
Director Técnico ou Farmacêutico Responsável

COOPROFAR, CRL.
Director Técnico:

Susana Quelhas

(assinatura legível)

Susana da Silva Quelhas Sampaio Maia

Nº de Insc. na O.F. Data e Carimbo

Nº de Insc. na O.F.: 11045

Processado por computador