

**Desenvolvimento e otimização de
nanoemulsões catiónicas com Nestorone®
Experiência Profissionalizante na Vertente de
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia
Comunitária**

Versão final após defesa

Rita Isabel Franco Bernardo

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

Orientador: Prof.^a Doutora Adriana Oliveira dos Santos

agosto de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Rita Isabel Franco Bernardo, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 40145 do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

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

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 27 de agosto de 2025

Agradecimentos

Estes (mais do que) 5 anos culminam no finalizar de uma etapa académica muito importante na minha vida. Chegar até aqui revelou-se um caminho desafiante, com muitas aprendizagens, desafios e conquistas. Nada disto teria sido possível sem o apoio, carinho e paciência de tantas pessoas especiais que, de alguma forma, me deram a mão ou me acompanharam e ampararam neste percurso.

Agradeço à minha orientadora, a Professora Doutora Adriana Oliveira dos Santos por ter aceitado trabalhar comigo, pela sua amabilidade e ensinamentos que me transmitiu. O seu apoio e dedicação foram preponderantes para o desenvolvimento não só deste trabalho, mas também para o meu crescimento pessoal e profissional. Agradecer igualmente à Sara Meirinho por ter aceitado colaborar neste trabalho. Que continues sempre com a tua essência genuína e tão leve de viver, és uma pessoa que admiro de verdade.

Agradeço a Dr.^a Maria Olímpia Fonseca e toda a equipa do ULS Cova da Beira por me ter dado a oportunidade de estagiar em Farmácia Hospitalar, mostrando-me a sua real importância.

Um agradecimento especial à equipa da Farmácia Sant'Ana pelo acolhimento e partilha de experiências e aprendizagens. O vosso profissionalismo e espírito de equipa tornaram esta etapa ainda mais enriquecedora.

À minha família, o meu maior agradecimento, pois sem eles a concretização desta etapa não teria sido possível. À minha mãe Olga, ao meu pai José, à minha irmã Ana, à minha tia Fátima, ao meu avô Alberto e às minhas avós Bárbara e Noémia.

À minha família emprestada, Gabriela, Estêvão, David, Beatriz e agora uma pequena Alice por me acolherem como se fosse sangue do seu sangue.

Às minhas amigas da faculdade: Alexandra, Ana Feijó, Biocas, Daniela A., Daniela S., Marisa, Margarida e Sofia por terem tornado este percurso mais leve. Obrigado por cada momento, pelas partilhas de material de estudo, pelo pânico pré-avaliações e lanches/almoços improvisados. Aos amigos da faculdade e principalmente aqueles e aquelas que descobri e re-descubri, que tanto me ensinaram e que levarei sempre no meu coração.

Às minhas afilhadas por saberem que sou uma madrinha desnaturada e demasiado caseira para saídas prolongadas à noite, mas sempre disposta para uns lanchinhos e ainda disponível em modo conselheira.

Aos meus amigos de sempre e aqueles que ficaram para sempre, o meu muito obrigado pelo apoio mesmo à distância e o meu pedido de desculpas publico por recusar tantos convívios.

Por último mas não menos importante, ao meu namorado Nuno por se ter tornado o meu porto de abrigo, apoiando-me até nos momentos em que eu mesma mais duvidava de mim própria. Ter-te a meu lado tornou, sem dúvida, esta jornada mais bonita.

A todas estas pessoas e todas as outras que se cruzaram no meu caminho e que de alguma forma a sua contribuição ajudou a formar-me na pessoa que sou hoje. O meu mais sincero obrigado.

Resumo

O presente documento foi realizado no âmbito da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade da Beira Interior. Assim, o relatório encontra-se dividido em três capítulos referentes à componente de Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária, respetivamente.

O primeiro capítulo refere-se ao projeto de investigação desenvolvido no então denominado “Centro de Investigação em Ciências da Saúde”, agora RISE-Health, UBI, intitulado “Desenvolvimento e otimização de nanoemulsões catiónicas com Nestorone®”. O principal objetivo deste trabalho foi otimizar formulações incorporando Nestorone®, um agonista potente do recetor de progesterona, que parece ter aplicabilidade em Esclerose Múltipla. Usando uma nanoemulsão previamente desenvolvida no grupo de investigação, pretendeu-se estudar a influência da percentagem de lípido catiónico, a temperatura, o modo de preparação e a adição de fármaco no diâmetro hidrodinâmico médio das gotículas e no índice de polidispersão. Finalmente, selecionou-se a formulação contendo fármaco com características mais próximas dos objetivos delineados (tamanho hidrodinâmico médio < 100 nm e índice de polidispersão < 0,1) que foi testada no modelo *MucilAir*TM, por outra investigadora. Este último ensaio revelou uma boa permeação na mucosa nasal, fazendo destas formulações um candidato para mais estudos *in-vitro*, em administração nasal e, possivelmente, oral.

O segundo capítulo refere-se ao estágio que tive oportunidade de realizar na Unidade Local de Saúde da Cova da Beira, no âmbito da Farmácia Hospitalar. Este decorreu entre 5 de fevereiro e 29 de março de 2024, sob orientação da Dr.^a Maria Olímpia Fonseca. Neste são descritas as atividades dos diferentes setores da Farmácia Hospitalar desta instituição: Setor de Aquisição e Logística, Setor de Farmacotecnia, Setor de Dose Unitária, Setor de Ambulatório e Setor de Ensaio Clínicos. Este estágio permitiu-me experienciar o papel fundamental do farmacêutico numa vertente mais clínica caracterizada pela interação multidisciplinar e pelo uso de estratégias como a otimização da terapêutica e o acompanhamento individualizado dos doentes. Assim, o farmacêutico hospitalar promove o uso racional de medicamentos dentro e fora da instituição, tendo em vista a melhoria contínua da qualidade dos cuidados prestados aos utentes.

O terceiro e último capítulo diz respeito ao estágio em Farmácia Comunitária que teve lugar na Farmácia Sant’Ana, na Covilhã, no período de 1 de abril a 21 de junho de 2024

sob orientação da Dr.^a Paula Goulão Bártolo. Neste são descritas todas as atividades de uma farmácia comunitária desde a interação farmacêutico-utente e produção de medicamentos manipulados até a atividades de *back-office* como a receção de encomendas e contabilidade. Este estágio permitiu consolidar as minhas competências técnico-científicas bem como desenvolver e aperfeiçoar as ferramentas de comunicação e aconselhamento farmacêutico, fundamentais para o estabelecimento de uma relação próxima entre profissional de saúde-utente. Este contacto pretende o acompanhamento contínuo dos utentes, promovendo a literacia em saúde, a adesão à terapêutica e, conseqüentemente, uma melhoria da qualidade de vida.

Palavras-chave

Farmácia Comunitária; Farmácia Hospitalar; Lípido catiónico; Nanoemulsão; Nestorone®.

Abstract

This report was produced as part of the “Internship” course of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences at the University of Beira Interior. The document is divided into three chapters on Research, Hospital Pharmacy and Community Pharmacy, respectively.

The first chapter refers to the research project carried out at the then “Health Sciences Research Centre”, now RISE-Health, UBI, entitled “Development and optimization of cationic nanoemulsions with Nestorone®”. The main objective of this work was to optimize formulations incorporating Nestorone®, a potent progesterone receptor agonist, which seems to have potential application in Multiple Sclerosis. Using a nanoemulsion previously developed in the research group, the aim was to study the influence of the percentage of cationic lipid, the temperature, the preparation method and the addition of the drug on the average hydrodynamic diameter of the droplets and the polydispersity index. Finally, the formulation with the drug with characteristics closest to the objectives outlined (z -average < 100 nm and PdI < 0.1) was selected and tested on the MucilAir™ model by another researcher. This last test revealed good permeation in the nasal mucosa, making these formulations a suitable candidate for further in-vivo studies, in nasal and possibly oral administration.

The second chapter refers to the internship I had the opportunity to undertake at the Cova da Beira Local Health Unit, within the scope of Hospital Pharmacy. This took place between February 5th and March 29th, 2024, under the guidance of Dr.^a Maria Olímpia Fonseca. It describes the activities of the different sectors of this institution's Hospital Pharmacy: Acquisition and Logistics Sector, Pharmacotechnics Sector, Unit Dose Sector, Ambulatory Sector and Clinical Trials Sector. This internship allowed me to experience the fundamental role of the pharmacist in a clinical context, characterized by multidisciplinary interaction and the use of strategies such as optimizing therapy and individualized patient monitoring. In this way, the hospital pharmacist promotes the rational use of medicines inside and outside the institution, with a focus on continuously improving the quality of care provided to users.

The third and last chapter concerns the internship in Community Pharmacy that took place at Farmácia Sant'Ana, in Covilhã, from April 1st to June 21st, 2024, under the guidance of Dr.^a Paula Goulão Bártolo. It describes all the activities of a community pharmacy, from pharmacist-patient interaction and the production of

compounded medicines to back-office activities such as receiving parcels and accounting. This internship allowed me to consolidate my technical-scientific skills as well as develop and improve my communication and pharmaceutical counseling tools, which are fundamental for establishing a close relationship between health professional and patient. The aim of this contact is to continuously monitor patients, promoting health literacy, adherence to therapy and, consequently, an improved quality of life.

Keywords

Community pharmacy; Hospital pharmacy; Cationic lipid; Nanoemulsion; Nestorone®.

Índice

Capítulo 1 – Investigação	1
1. Introdução	1
1.1. Esclerose múltipla - a doença	2
1.1.1. Etiologia	2
1.1.2. Patofisiologia	2
1.1.3. Manifestações Clínicas	3
1.1.4. Tipos de Esclerose Múltipla e diagnóstico	3
1.2. Opções Terapêuticas	4
1.3. Nestorone® como molécula de interesse	6
1.4. Nanoemulsões	8
2. Objetivos	9
3. Materiais e Métodos	10
3.1. Matérias-primas	10
3.2. Preparação dos pré-concentrados	11
3.3. Preparação das nanoemulsões	11
3.4. Caracterização do diâmetro hidrodinâmico médio e do índice de polidispersão	12
4. Resultados	13
4.1. Seleção da percentagem de lípido catiónico e impacto da diluição e temperatura nos atributos de tamanho das nanoemulsões	13
4.2. Influência do modo de preparação nos atributos de tamanho de gotícula e índice de polidispersão das nanoemulsões	15
4.3. Efeito da adição de Nestorone®	19
4.4. Permeação e segurança da nanoemulsão catiónica	20
5. Discussão	21
6. Conclusões e Perspetivas futuras	23
7. Referências bibliográficas	24
Capítulo 2 – Farmácia Hospitalar	27
1. Introdução	27
2. Setor de Aquisição e Logística	27
2.2. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde	29
2.3. Autorização de Utilização Excepcional (AUE)	30
2.4. Receção e conferência dos produtos adquiridos	31
3. Setor de Farmacotecnia	36
4. Setor de Distribuição de Dose Unitária	43

5.	Setor de Distribuição em Ambulatório	49
5.1.	Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório	49
5.2.	Seguimento Farmacoterapêutico	51
5.3.	Consulta Farmacêutica	51
5.4.	Preparação da medicação para os hospitais de dia	52
5.5.	Circuito de Hemoderivados (Calendarizados/Programados)	53
5.	Setor de Ensaio Clínicos	53
6.	Análise SWOT	53
7.	Referências Bibliográficas	55
	Capítulo 3 – Farmácia Comunitária	57
1.	Introdução	57
2.	Organização da Farmácia	57
2.1.	Localização e Horário de funcionamento	57
2.2.	Espaço físico da farmácia	58
2.2.2.	Espaço interior	58
2.3.	Recursos Humanos	61
2.3.1.	Direção técnica	62
2.4.	Associação Nacional das Farmácias	62
2.5.	Grupo maisfarmácia	62
2.6.	Reunião Kaizen	63
4.	Aprovisionamento e armazenamento	65
5.	Interação farmacêutico-utente-medicamento	74
6.	Preparação de Medicamentos Manipulados	89
6.1.	Medicamentos Manipulados	89
6.2.	Preparações extemporâneas	91
7.	Outros cuidados de Saúde Pública e Educação para a Saúde prestados na Farmácia	91
7.1.	Determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos	92
7.1.1.	Glicemia capilar	92
7.1.2.	Triglicéridos e colesterol total	92
7.1.3.	Peso, altura e IMC	93
7.1.4.	Pressão arterial e frequência cardíaca	94
7.2.	Administração de vacinas e medicamentos injetáveis	94
8.	Contabilidade e Gestão	94
8.1.	Conferência e faturação do receituário	94
8.2.	Conferência de psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas	95
9.	Análise SWOT	95
10.	Referências	96

Apêndice 1	101
Anexo 1	101
Descrição do procedimento do ensaio de permeação e segurança (realizado por outra investigadora)	101

Lista de Figuras

- Figura 1. Influência da percentagem de lípido catiónico e da temperatura no tamanho médio das partículas nas nanoemulsões concentradas (A) e diluídas (C) e índice de polidispersão (PdI) nas nanoemulsões concentradas (B) e diluídas (D). 14
- Figura 2. Impacto do modo de preparação em nanoemulsões neutras e catiónicas (com 0,1% lípido catiónico no pré-concentrado) quanto ao tamanho hidrodinâmico médio das partículas (A) e índice de polidispersão (B). 16
- Figura 3. Avaliação do estado de equilíbrio das nanoemulsões neutras. 17
- Figura 4. Avaliação do estado de equilíbrio das nanoemulsões catiónicas a 0,1%. 18
- Figura 5. Análise da influência da adição da Nestorone® nos parâmetros de caracterização das formulações. 20
- Figura 6. Permeação e segurança da nanoemulsão catiónica por Sara Meirinho, recorrendo a ensaio de permeação (A), Avaliação do TEER ao longo do tempo (B), Avaliação da atividade metabólica celular através da redução de resazurina (C) e Análise de morte celular por libertação de LDH (D). 21

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Atributos de qualidade alvo da nanoemulsão catiónica a desenvolver	10
Tabela 2. Análise SWOT referente a Farmácia Hospitalar	53
Tabela 3. Análise SWOT referente a Farmácia Comunitária	95

Lista de Acrónimos

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
ANOVA	Análise de Variância, do inglês, <i>Analysis of Variance</i>
AO	Assistente Operacional
ARS	Administração Regional de Saúde
AT	Autoridade Tributária
AUE	Autorização de Utilização Excepcional
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDNP	Base de Dados Nacional de Prescrições
BHE	Barreira Hemato-Encefálica
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lote
CCMSNS	Centro de Controlo e Monitorização do Sistema Nacional de Saúde
CEDIME	Centro de Documentação e Informação do Medicamento
CFLH	Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFLV	Câmara de Fluxo Laminar Vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB	Centro Hospitalar e Universitário da Cova da Beira
CIM	Centro de Informação do Medicamento
CNP	Cadastro Nacional do Produto
CPA	Catálogo Público de Aprovisionamento
DCI	Denominação Comum Internacional
DCK	Desoxicitidina Cinase
DGS	Direção Geral de Saúde
DMT	Fármacos Modificadores da Doença, do inglês, <i>Disease Modifying Therapies</i>
DT	Diretora Técnica
EM	Esclerose Múltipla
EPI	Equipamento de Proteção Individual
FEFO	Primeiro a Expirar, Primeiro a Sair, do inglês, <i>First Expire, First Out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FIFO	Primeiro a Entrar, Primeiro a Sair, do inglês, <i>First In, First Out</i>
GAP	Gabinete de Atendimento Personalizado
GFT	Guia Farmacoterapêutico
GRAS	Geralmente reconhecido como Seguro, do inglês, <i>Generally Recognized As Safe</i>
HEPA	Elevada eficiência de retenção de partículas, do inglês, <i>High Efficiency Particulate Air</i>
HPLC	Cromatografia líquida de alta performance, do inglês <i>High-performance liquid chromatography</i>
HTA	Hipertensão Arterial
Hb ₁ Ac	Hemoglobina glicada
IG	Indicadores de Gestão
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
JC	<i>John Cunningham</i>

LASA	Aspeto Semelhante, Fonética Semelhante, do inglês, <i>Look-Alike, Sound Alike</i>
LDH	Lactato Desidrogenase
LEF	Laboratório de Estudos Farmacêuticos
MEP	Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico
MG	Medicamento Genérico
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MNSRM-EF	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica de dispensa Exclusiva em Farmácia
MSAR	Máquina Semiautomática de Reembalagem
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
MUV	Medicamento de Uso Veterinário
OF	Ordem dos Farmacêuticos
PA	Pressão Arterial
PdI	Índice de polidispersão, do inglês, <i>Polydispersity Index</i>
PIC	Preço Impresso na Cartonagem
PMA	Preço Máximo Autorizado
PRM	Problemas Relacionados com o Medicamento
PVP	Preço de Venda ao Público
PUV	Produto de Uso Veterinário
RAFP	Relatório de Avaliação de Financiamento Público
RAM	Reação Adversa ao Medicamento
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SC	Serviço Clínico
SF	Serviços Farmacêuticos
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SiNATS	Sistema Nacional da Avaliação da Tecnologia em Saúde
SLAH	Serviço de Logística e Aproveitamento Hospitalar
SMEDDS	Sistema de entrega de fármaco autoemulsificante, do inglês, <i>Self-Microemulsifying Drug Delivery System</i>
SMS	Serviço de Mensagens Curtas, do inglês, <i>Short Message Service</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNG	Sonda Naso-Gástrica
SNS	Sistema Nacional de Saúde
SPMS	Serviços Partilhados do Ministério da Saúde
TEER	Resistência elétrica transepitelial, do inglês, <i>Transepithelial Electrical Resistance</i>
TGI	Trato Gastrointestinal
TNF	Fator de Necrose Tumoral, do inglês, <i>Tumor Necrosis Factor</i>
TSDT	Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica
UBI	Universidade da Beira Interior
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
ULS	Unidade Local de Saúde
VMER	Viatura Médica de Emergência e Reanimação
Z-average	Diâmetro hidrodinâmico médio, do inglês, <i>Zeta Average</i>

Capítulo 1 – Investigação

1. Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune que se restringe ao Sistema Nervoso Central (SNC) (1–3), cuja investigação tem evoluído bastante ao longo dos últimos anos. Afetando atualmente mais de dois milhões de pessoas em todo o mundo, estima-se que a prevalência desta patologia seja maior nos países mais afastados da linha do equador, o que coincide, em grande parte, com os países desenvolvidos (1,4). Uma das suas consequências mais devastadoras é a incapacidade física e, por vezes, visual, que advêm da destruição das bainhas de mielina (2,5).

Atualmente, as opções terapêuticas existentes permitem retardar a progressão da doença e aliviar sintomas através da modulação do sistema imunitário (2,5). Contudo não existem fármacos capazes de reverter o dano já existente nos axónios, isto é, capazes de remielinizar ou induzir e auxiliar este processo no organismo. Deste modo, têm sido investigadas novas abordagens terapêuticas da EM com ênfase na reparação das bainhas de mielina. A observação de que mulheres grávidas que padeciam de EM teriam melhorias significativas durante a gestação e principalmente durante o último trimestre de gravidez, levaram a investigações para uso de progesterona na EM (3,6). Efetivamente, percebeu-se que a progesterona exercia efeitos neuroprotetores e que podia potenciar a neuroregeneração, estudando-se também outras moléculas semelhantes (6). O aprimoramento da estrutura química desta molécula levou ao desenvolvimento de outras com o objetivo de aumentar a sua afinidade e seletividade para os recetores de progestagénio e desenvolver características ideais que permitissem o seu uso como fármaco. A síntese da Nestorone[®], uma progestina sintética, permitiu preencher os critérios anteriores, no entanto, rapidamente se percebeu que sofreria inativação hepática aquando da administração oral (3,7). Assim, o desenvolvimento de formulações que permitissem contornar o efeito de primeira passagem hepática da Nestorone[®] seria de grande interesse. Uso de sistemas nanométricos como sistema de entrega da Nestorone[®] poderia permitir evitar o metabolismo de primeira passagem e subsequente inativação desta molécula (8–10).

Na UBI, uma equipa de investigadores liderada pela Professora Doutora Adriana Santos tem vindo a estudar estratégias de formulação de base lipídica para facilitar a administração da Nestorone[®] e aumentar a sua biodisponibilidade, quer por via nasal (11–13), quer oral (resultados não publicados). A principal estratégia tem sido a utilização de uma nanoemulsão inovadora obtida através de um método simples e de

baixa energia, permitindo uma dispersão de gotas com diâmetro muito homogêneo e inferior a 100 nm. Entre as diferentes variações da composição destas nanoemulsões está a possibilidade de incorporação de um lípido catiónico. Contudo, ainda não é conhecido com detalhe qual a diferença de comportamento da nanoemulsão sem e com diferentes percentagens de lípido catiónico e qual a proporção mais vantajosa deste excipiente na formulação, o que suscitou o presente trabalho.

Neste capítulo introdutório far-se-á uma contextualização da doença, os seus possíveis alvos terapêuticos e opções farmacológicas disponíveis atualmente bem como o racional que levou a propor que a Nestorone® pudesse ser uma molécula de interesse com aplicações em doenças neurodegenerativas. Adicionalmente, será apresentado um breve resumo relativamente a formulações lipídicas e emulsões e o seu uso na indústria farmacêutica, incluindo vantagens e desvantagens da sua utilização como veículo de fármacos.

1.1. Esclerose múltipla - a doença

1.1.1. Etiologia

A idade de diagnóstico encontra-se entre os 20 e os 50 anos, com o sexo feminino a ser claramente mais afetado (1). A etiologia não é completamente esclarecida, mas pensa-se que seja multifatorial e complexa. Os resultados de investigação mais recentes apontam para uma predisposição genética do indivíduo aliado a fatores ambientais, sendo que o défice de vitamina D, consumo de tabaco e a exposição a determinados vírus possam ter um papel relevante no desenvolvimento da doença e as suas primeiras manifestações clínicas (1,4).

1.1.2. Patofisiologia

O processo patológico inclui vários fenómenos, nomeadamente comprometimento da Barreira Hemato-Encefálica (BHE), inflamação multifocal, desmielinização, perda de oligodendrócitos, reatividade das células da glia (glióse) e perda axonal (2,3,14).

De uma forma simples, a EM é uma doença autoimune mediada por células contra antígenos de mielina presentes no SNC, envolvendo células CD4+ e CD8+ (14). Não está totalmente elucidado como é que as respostas imunes contra o SNC são iniciadas nem mantidas no decurso da doença, já que linfócitos autorreativos capazes de induzir uma resposta autoimune contra o SNC, fazem parte do portefólio normal de linfócitos, mesmo em indivíduos saudáveis (5). No entanto, a geração de respostas provenientes de células

T e B requer células apresentadoras de antígeno como células dendríticas e macrófagos (1,5).

Atualmente existem duas teorias que tentam explicar como as respostas autoimunes desta patologia são iniciadas. O modelo intrínseco do SNC prevê que no interior deste sistema ocorra algum evento que leve à libertação de antígenos para a periferia. Já no modelo extrínseco, o *trigger* pode ser uma infecção sistémica que ocorre fora do SNC, que leva a uma resposta desproporcional do sistema imune. Em ambas as hipóteses, há a libertação de antígenos para a periferia, o que leva à proliferação de linfócitos autorreativos nos tecidos linfáticos contra estes antígenos e a sua consequente libertação para a circulação sanguínea e invasão para o SNC (1,5). Já no SNC, as células T começam a multiplicar-se, preferindo um perfil Th1 (pró-inflamatório), atacando a mielina. Estas, que aquando da sua entrada no SNC teriam fragilizado a BHE, estimulam a produção de anticorpos pelas células B fazendo com que os autoanticorpos contra a mielina induzam a cascata do complemento, culminando num ataque posterior às bainhas de mielina e consequente perda axonal (1).

1.1.3. Manifestações Clínicas

De todos os eventos que acontecem na patogénese, a perda axonal é, de facto, o evento mais preponderante, uma vez que é considerado como o principal mecanismo de lesão permanente (5). O início da doença é normalmente caracterizado por episódios de défices neurológicos, dependendo da região do SNC afetada pelos processos inflamatórios e a respetiva magnitude (5). Alguns dos sintomas mais comuns são perdas sensoriais, fraqueza dos membros e músculos faciais, disfunção urinária e dor acompanhada de perda visual unilateral (2). Sintomas menos comuns podem contemplar síndromes de movimento, demência e até convulsões (2). Estas manifestações clínicas, apesar de poderem entrar numa remissão gradual e espontânea ao longo de semanas ou meses, podem começar de forma bastante severa ou insidiosa, passando, por vezes, despercebidas durante um longo período de tempo (2).

1.1.4. Tipos de Esclerose Múltipla e diagnóstico

Clinicamente, a EM pode ser classificada em, pelo menos, quatro tipos distintos (1):

- EM Surto-Remissão: manifesta-se por episódios curtos de disfunção neurológica, seguida de remissão completa, parcial ou incompleta;
- EM Secundária Progressiva: em que as recidivas, apesar de menor frequência, provocam cada vez mais debilitação. Estes danos físicos, em última instância,

sobrepõem-se, uma vez que não existe uma recuperação completa da última recidiva, resultando numa progressão ininterrupta;

- EM Primária Progressiva: afetando cerca de dez por cento dos doentes, esta caracteriza-se por uma progressão contínua da doença desde as primeiras manifestações clínicas;
- EM Progressiva-Recidivante: embora semelhante à EM Primária Progressiva no que concerne à deterioração da função locomotora, este tipo de EM é caracterizada por crises esporádicas, sendo nesse aspeto semelhante à EM Secundária Progressiva.

Embora atualmente exista esta diferenciação, todas as formas parecem refletir o mesmo mecanismo de patofisiologia. Apesar dos processos inflamatórios estarem tipicamente associados às crises e a neurodegeneração associada à progressão da doença, é agora reconhecido que ambos os processos estão presentes em todo o espectro da doença (2).

O diagnóstico permanece essencialmente clínico requerendo a experiência do profissional de saúde para o reconhecimento da disseminação da doença pelo SNC ao longo do tempo, bem como a exclusão de outras condições neurológicas (2,5). Os exames complementares de diagnóstico podem ser úteis, nomeadamente RMN para a visualização das lesões no SNC, punção lombar para análise do líquido cefalorraquidiano e potenciais evocados para avaliar a eficácia da condução nervosa (2,5).

1.2. Opções Terapêuticas

Os fármacos modificadores da doença (DMT) atuam principalmente na fase de agudização, reduzindo as manifestações clínicas e a atividade subclínica (2,4). Os primeiros fármacos aprovados foram o interferão- β e o acetato de glatirâmero que, apesar da sua tolerabilidade por parte dos pacientes, não eram muito eficazes na redução das crises (1,2), pelo que atualmente outros fármacos mais eficazes são usados.

Os moduladores dos recetores de esfingosina-1-fosfato (S1P) como fingolimod, siponimod, ozanimod e ponesimod, foram a primeira classe de fármacos a ser administrada oralmente (4). O seu mecanismo de ação permite sequestrar os linfócitos autorreativos nos nódulos linfáticos, evitando a sua circulação sistémica e consequente invasão do SNC, mostrando efeitos anti-inflamatórios e neuroprotetores devido a interações com os astrócitos e oligodendrócitos (4,14). As moléculas desta classe farmacológica não só têm vindo a aumentar a sua especificidade e seletividade para os recetores S1P1 de forma a prevenir efeitos indesejáveis (principalmente cardíacos), como tendo em vista uma redução do seu tempo de semivida (4).

A teriflunomida é um inibidor seletivo e reversível da enzima mitocondrial dihidroorotato desidrogenase, levando à inibição da síntese de novo de pirimidinas e inibição da secreção de citocinas pró-inflamatórias e ativação de células T (4,14). Este fármaco é considerado teratogénico, pelo que o uso de métodos contraceptivos adequados é recomendado para ambos os sexos (4).

Os fumaratos, tais como, dimetil fumarato, monometil fumarato e diroximel fumarato, parecem exercer os seus efeitos através da ativação da via de transcrição do fator Nrf2 (4,14). Este fator de transcrição está implicado em vias que ajudam a melhorar a inflamação ao reduzir o stress oxidativo e inibindo a sinalização pró-inflamatória, o que faz destas moléculas deter uma ação imunomoduladora bem como anti-inflamatória (4). Contrariamente ao primeiro fármaco desta família (dimetil fumarato) os restantes foram desenvolvidos visando melhorar o perfil de segurança, nomeadamente diminuição da probabilidade de efeitos gastrointestinais que levavam alguns pacientes a descontinuar a terapêutica (4). Este objetivo foi conseguido através do aumento da massa molecular e alteração da estrutura química (2,4).

Os anticorpos monoclonais são, atualmente, considerados como o tratamento mais eficaz. Embora necessitem de uma menor frequência de administração, é necessário uma maior vigilância por acarretarem maiores riscos de segurança, em parte relacionado com a via de administração (4).

O natalizumab é uma anticorpo humanizado que inibe a integrina $\alpha 4\beta 1$ ou VLA-4, reduzindo a migração de células T e B no SNC, através da BHE, e a consequente inflamação típica desta doença (2,4,14). Este fármaco é normalmente bem tolerado sendo que os efeitos indesejáveis mais frequentes são reações relacionadas com o local da infusão, infeções oportunistas do trato respiratório superior e do trato urinário (4,14). O uso deste fármaco é recomendado apenas a pacientes seronegativos ao vírus JC, pelo risco aumentado de desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal (2,4,14).

Apesar de a EM ser doença principalmente mediada por células T, existe evidência robusta de que as células B também possuem um papel importante na patofisiologia desta doença (4). De acordo com este racional, começaram a surgir terapêuticas que tinham como alvo terapêutico estas células. Assim, o rituximab, um anticorpo quimérico anti-CD20, começou a ser utilizado como *off-label* para o tratamento da EM, embora não existam ensaios clínicos claros relativamente ao seu benefício na doença (4,14). Posteriormente e baseado no uso do rituximab, surgiu um outro anticorpo monoclonal anti-CD20, humanizado: o ocrelizumab. Contrariamente ao anterior, este fármaco

demonstrou efeitos terapêuticos em formas recidivantes da EM em ensaios clínicos randomizados (4). O seu mecanismo de ação permite diminuir as células B CD20+, preservando a imunidade humoral pré-existente, o que parece estar associado a uma menor transgressão da BHE por parte destas células e modulação da secreção de citocinas pró-inflamatórias (4,14). Este fármaco possui um perfil de segurança favorável, sendo os efeitos indesejáveis semelhantes aos relatados para o natalizumab (4,14). Após o aparecimento de ocrelizumab, desenvolveu-se o ofatumumab que possui o mesmo mecanismo de ação, possuindo a vantagem de ser um anticorpo totalmente humano (4).

Alemtuzumab, um anticorpo monoclonal humanizado, induz a eliminação de linfócitos T e B CD52+, com subsequente repopulação de células, resultando num reportório linfocitário completamente distinto de células T, B e células T regulatórias (4). O seu uso tem sido limitado pela necessidade de análises clínicas e rastreios a neoplasias e doenças autoimunes mais frequentemente (4).

Um dos últimos DMT a ter indicação clínica para o tratamento da EM, foi a cladribina. Este é um análogo nucleósido de desoxiadenosina que interrompe o metabolismo do DNA, induzindo a apoptose com afinidade para a depleção de células T e B periféricas, uma vez que estas possuem elevados níveis de enzima DCK, necessária para a fosforilação e consequente ativação da cladribina na sua forma ativa (4,14).

1.3. Nestorone® como molécula de interesse

A Nestorone® ou acetato de segesterona é uma progestina sintética derivada da família 19-norprogesterona (3,6,7,15). Esta molécula, que tem sido usada e investigada para a contraceção feminina e masculina, possui uma alta seletividade e afinidade para os recetores de progestagénio, sem interação significativa com os restantes recetores esteróides nem com a globulina ligante às hormonas sexuais, o que permite reduzir substancialmente efeitos secundários de hormonas sexuais derivadas ou relacionadas com a progesterona (3,7,15).

De facto, os efeitos remielinizantes de hormonas sexuais observados pela melhoria de sintomas e redução de crises de EM em mulheres grávidas, levou ao desenvolvimento de outras hormonas sintéticas para tentar preencher lacunas terapêuticas existentes em determinadas condições neurológicas (3,6). Apesar de existir evidência e documentação relativa aos efeitos benéficos e indesejáveis das progestinas, ainda não é completamente esclarecido o mecanismo pelo qual estas conduzem à neuroregeneração (3). Dada a potência da Nestorone® relativamente à progesterona (cerca de cem vezes mais potente),

esta recente substância foi investigada em modelos experimentais de esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica e AVC, mostrando efeitos neuroprotetores (3,7).

Resultados provenientes do uso da Nestorone® em modelos animais de EM, mostram que esta é capaz de promover a proliferação de células progenitoras de oligodendrócitos e respetiva maturação, bem como a sua migração para locais desmielinizados, promovendo a neuroregeneração e melhorias nas limitações motoras (3,6). Além disso, parece demonstrar uma ação anti-inflamatória atribuída, parcialmente, à sua capacidade de inibir a expressão de moléculas pró-inflamatórias como TNF- α , NF κ B e espécies cuja produção é induzida pelo óxido nítrico bem como à atenuação da ativação da microglia e astrócitos (3,6,7). Estes efeitos parecem ser dependentes dos recetores de progesterona, isto é, as suas propriedades parecem estar unicamente atribuídas à capacidade seletiva desta substância se ligar aos recetores de progestagénio, sem ativar vias de outros recetores esteroides nem vias GABAérgicas (3,7).

Assim, os recetores de progestagénio podem ser um alvo terapêutico promissor para a reparação da mielina principalmente quando são usados agentes terapêuticos potentes e altamente seletivos (15). Por outro lado, as respostas farmacológicas atuais para o tratamento de EM são eficazes no controlo das fases de crise/remissão através da imunomodulação, mas não conseguem endereçar o seu desenvolvimento no que concerne à neuroinflamação e degeneração (3). Os dados de ensaios clínicos e de pós-comercialização do uso da Nestorone® como contraceptivo por via não oral demonstram baixo risco de efeitos secundários, o que poderá permitir a sua transposição para o tratamento de EM e o seu uso seguro por longos períodos de tempo (3,6,7,15). Deste modo e uma vez que existe evidência que esta molécula pode conseguir prevenir os mecanismos de declínio cognitivo e neurodegenerativos, o seu uso seria mais promissor em estadios iniciais da doença, pelo que em estados mais avançados serão necessários mais estudos (15).

Contudo, o seu uso acarreta alguns obstáculos quanto à via de administração, dose e população-alvo requerendo mais investigações. Quanto à primeira, sabe-se que a biodisponibilidade oral é baixa (cerca de dez por cento) uma vez que sofre extenso metabolismo hepático, pelo que se tem recorrido a vias parentéricas de administração deste fármaco (3,7). Por outro lado, a inexistência de dados, biomarcadores e estudos de *dose-finding* torna a definição de uma janela terapêutica para esta molécula muito complexa e difícil, mas pensa-se que, para que tenha aplicações benéficas em EM, a dose deve compreender-se entre 1200-1600 μ g/dL (6). E, finalmente, um dos maiores desafios será definir a população-alvo, já que uma condição neurológica como a EM afeta

ambos os sexos e numa grande amplitude de idade. Além da diversidade dos pacientes, cada indivíduo demonstra uma evolução e particularidades distintas, o que deve ser tido em conta aquando da escolha do tratamento mais adequado (6).

1.4. Nanoemulsões

As nanoemulsões são dispersões coloidais termodinamicamente instáveis, constituídas por dois líquidos imiscíveis que, juntamente com um ou vários agentes emulsivos (agentes tensioativos e outros) formam, pelo menos duas fases (uma dispersa na outra), de aspeto homogéneo macroscopicamente (8,9,16,17). Assim, agentes emulsivos são essenciais para a formação de uma nanoemulsão, podendo atuar por diversos mecanismos, como a redução da tensão interfacial, impedimento estérico e interações eletrostáticas repulsivas e que habitualmente facilitam a formação de gotículas dispersas cujo tamanho se encontra no intervalo 20-200nm (8,9).

As nanoemulsões podem ser classificadas de acordo com a sua composição: bifásicas O/A e A/O, em que as gotículas de óleo e de água estão dispersas na fase de água e óleo, respetivamente. Ainda é possível constituir nanoemulsões trifásicas A/O/A e O/A/O (8,9). A preparação destas dispersões pode ocorrer de várias formas, mas distinguem-se em, principalmente, duas classes: métodos de elevada energia e métodos de baixa energia. Os primeiros usam a energia disruptiva de equipamentos industriais (homogeneizadores, ultrasonicadores e microfluidizadores) para criar as pequenas gotículas da nanoemulsão, dependendo de elevada energia para as obter (8,9,16,17). Por outro lado, os métodos de baixa energia aproveitam-se da energia intrínseca do sistema, requerendo apenas uma gentil agitação para obter estas pequenas gotículas (8,9,16,17). Desta última estratégia podemos destacar o método de inversão de fases pela temperatura e o método de inversão de fases pela composição. Para recorrer a algum destes métodos de baixa energia, é necessário ter em conta o balanço hidrófilo-lipófilo dos agentes tensioativos usados, a temperatura, o comportamento e estabilidade do fármaco e dos componentes do sistema (9,17).

Este tipo de dispersões coloidais, comparativamente com as macroemulsões, tem uma área de superfície e energia livre muito superior, o que permite que estas sejam usadas como sistemas de transporte de substâncias ativas (8). Na indústria farmacêutica têm sido usadas como transportadores de fármacos lipofílicos, aumentando não só a sua solubilização, biodisponibilidade e concentrações séricas, mas também permitindo que os perfis destes dois últimos parâmetros sejam mais reprodutíveis, o que se poderá dever a vários fatores (8–10). Por um lado, as nanoemulsões protegem o fármaco de processos de degradação como oxidação e hidrólise além de poderem auxiliar a diminuir o

metabolismo de primeira passagem e, por outro, as finas partículas esvaziam rapidamente do estômago, garantindo uma boa dispersibilidade ao longo do TGI, penetrando eficazmente nas mucosas aquando da sua administração por via entérica (8,9). O seu uso para fins farmacêuticos requer a utilização de ingredientes que constem na lista de substâncias GRAS ou que foram autorizados pelos órgãos regulamentares da área (8,9).

As nanoemulsões são consideradas como sistemas metaestáveis, ou seja, possuem uma tendência para se separar ao longo do tempo devido a vários mecanismos de destabilização como floculação, sedimentação, coalescência, formação de creme (*creaming*) e maturação de *Ostwald* (9,17), podendo, durante o armazenamento, tornarem-se turvas ou com separação de fases (16). No entanto, a destabilização cinética das nanoemulsões é muito lenta, uma vez que possuem gotículas muito reduzidas, comparativamente às macroemulsões, fazendo com que o movimento Browniano predomine relativamente às forças gravitacionais, evitando a sedimentação/formação de creme (9,16). Por outro lado, as forças atrativas entre as gotículas não são, normalmente, relevantes pelo que os mecanismos de floculação e coalescência não deverão ocorrer em nanoemulsões (16). Deste modo, podemos considerar as nanoemulsões cineticamente estáveis, apesar da sua instabilidade termodinâmica.

Futuramente, perspetiva-se que as nanoemulsões possam assumir um papel relevante a nível comercial, uma vez que usam menor concentração de tensioativo do que microemulsões (8) e são um sistema de transporte que pode ser adaptado a praticamente qualquer via de administração, o que poderá melhorar a adesão à terapêutica do paciente (7-9).

2. Objetivos

O presente trabalho teve como objetivo geral contribuir para a otimização de nanoemulsões catiónicas para incorporar Nestorone® para posterior administração oral e/ou nasal, como forma de aumentar a sua biodisponibilidade. Indiretamente, o trabalho procura, assim, contribuir para o desenvolvimento e uso do fármaco Nestorone® por via oral e/ou nasal para o tratamento de EM, já que estas, em particular a oral, são vias cómodas e de prática autoadministração. Assim, pretendeu-se mais especificamente: Comparar nanoemulsões neutras e catiónicas O/A, relativamente ao diâmetro hidrodinâmico médio e índice de polidispersão (PdI), em função da percentagem de lípido catiónico e da temperatura de armazenamento, procurando, se possível diminuir a percentagem de lípido relativamente a usadas anteriormente; Compreender se o método de preparação por inversão de fases induzida pela composição também é

importante para produzir nanoemulsões catiónicas com atributos favoráveis de tamanho, conforme anteriormente observado com nanoemulsões neutras; Confirmar a manutenção dos atributos das nanoemulsões selecionadas com fármaco relativamente aos veículos (nanoemulsões sem fármaco) e avaliar a permeação e segurança da formulação *in vitro*.

Os atributos de qualidade alvo considerados neste trabalho são descritos na Tabela 1.

Tabela 1 - Atributos de qualidade alvo da nanoemulsão catiónica a desenvolver

Parâmetro	Valor-alvo	Observações
Diâmetro hidrodinâmico médio	< 100 nm	Apesar de alguma discussão na literatura, uma nanoemulsão apresenta gotículas com um diâmetro hidrodinâmico inferior a 200 nm. No entanto, quanto mais pequenas forem as gotículas presentes na nanoemulsão, maior será a sua taxa de absorção e estabilidade cinética.
Índice de polidispersão	< 0,2, preferencialmente ≤ 0,1	Quanto mais próximo de 0 estiver o índice de polidispersão, maior será a uniformidade das gotículas da nanoemulsão e, potencialmente, melhor será a absorção e estabilidade cinética.
Aspetto Visual	Homogéneas, transparentes ou translúcidas	A transparência permite assumir um tamanho de gotículas bastante reduzido, já que existe baixa reflexão (espelhamento da luz) pela nanoemulsão.

3. Materiais e Métodos

3.1. Matérias-primas

Para a preparação das nanoemulsões bem como dos respetivos pré-concentrados foram usadas várias matérias-primas, entre as quais: Capryol® 90 (monocaprilato de propilenoglicol tipo II) cedido pela Gatefossé® SAS (Saint-Priest, França), Kolliphor® RH 40 (hidroxisterato de macrogolglicerol) cedido pela BASF (Ludwigshafen, Alemanha), Imwitor® 948 (mono-oleato de glicerol) cedido pela IOI Oleo GmbH (sucursal alemã da IOI Oleochemical), cloreto de cetalcónio (cloreto de benzildimetil-hexadecilamónio hidratado), adquirido à Acros Organics B.V.B.A (Geel, Belgium) com um grau de pureza a 97% e Nestorone® (acetato de segesterona, pureza > 99%) que foi adquirida à BLD Pharmatech GmbH (Kaiserslautern, Alemanha) e conservada a 4 °C.

Para a preparação da fase aquosa recorreu-se a água ultrapura obtida *in-house* através de um sistema de purificação Milli-Q® usando um filtro de 0,22 µm da Merck Millipore (Darmstadt, Alemanha).

3.2. Preparação dos pré-concentrados

Antes da preparação das nanoemulsões propriamente ditas, foi necessário preparar pré-concentrados. Primeiramente, pesou-se na balança analítica todos os excipientes por ordem de viscosidade decrescente, isto é, do mais viscoso para o menos viscoso. Antes da pesagem, foi necessário garantir que todos os excipientes se encontravam no estado líquido e com ausência de indicadores ou aspetos físicos que sugerissem algum grau de degradação. Após pesagem de todos os componentes, realizou-se a agitação recorrendo a um magnete e um agitador magnético, até completa homogeneização do preparado e sem evidência de quaisquer partículas.

Os pré-concentrados tiveram na sua composição o tensioativo hidrofílico (Kolliphor® RH 40) a 16,7%, um tensioativo hidrofóbico (Imwitor® 948) a 33,3% e representando 50% o conjunto dos excipientes Capryol® 90 (óleo) e/ou de uma solução de cloreto de cetalcónio a 1% (lípidio catiónico) em Capryol® 90. Esta fórmula foi previamente estudada pelo grupo de investigação 3DS (12).

Nos pré-concentrados que continham Nestorone®, esta foi adicionada aos pré-concentrados antes da preparação das nanoemulsões à concentração de 22,4 mg/g (11). Posteriormente, verificou-se que todo o fármaco adicionado ficou dissolvido e o pré-concentrado apresentava-se como homogéneo.

A composição dos pré-concentrados foi mantida constante ao longo do trabalho, variando apenas a proporção de cloreto de cetalcónio e a adição de Nestorone®.

3.3. Preparação das nanoemulsões

De cada pré-concentrado foram obtidas duas nanoemulsões: nanoemulsão concentrada e nanoemulsão diluída. A nanoemulsão concentrada corresponde a partes iguais de pré-concentrado e de água ultrapura (50% de cada, m/m). A adição da água ao pré-concentrado foi, exceto quando especificado ter sido de outra forma, feita em dois tempos, primeiro 1/4 agitando-se manualmente a nanoemulsão, formando-se uma nanoemulsão A/O. Posteriormente, a restante fase externa foi adicionada, o que origina após agitação manual, uma nanoemulsão O/A. Este método de preparação é um método de baixa energia em que ocorre a inversão de fases.

Para a preparação das nanoemulsões diluídas, realizou-se uma diluição de 20 vezes (m/m) a partir da nanoemulsão concentrada, com adição de água ultrapura adicional de uma só vez, seguida de agitação (atingindo-se uma concentração final de pré-concentrado de 2,5%).

Quanto à formulação preparada para o ensaio *in vitro* de permeação e segurança, recorreu-se à nanoemulsão catiónica a 0,1% diluída com uma concentração de Nestorone® de aproximadamente 1 mg/mL.

3.4. Caracterização do diâmetro hidrodinâmico médio e do índice de polidispersão

A caracterização das formulações obtidas quanto ao diâmetro hidrodinâmico médio e PDI das gotículas fez-se através do aparelho *Zetasizer Nano ZS* (Malvern, Reino Unido), munido com o *ZetaSizer Software* (versão 8.02). Este equipamento usa o espelhamento dinâmico da luz, também conhecido como espectroscopia de correlação de fótons, para determinar estes parâmetros por análise de cumulantes.

Para a caracterização das nanoemulsões neste aparelho foi necessário diluir as mesmas. Com as nanoemulsões concentradas usou-se uma diluição de 500 vezes em cuvetes descartáveis, adicionando água ultrapura filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Por outro lado, as nanoemulsões diluídas foram submetidas a uma diluição de 20 vezes, igualmente em cuvetes descartáveis com água ultrapura filtrada através de um filtro de 0,22 µm. Para cada formulação foram preparadas duas cuvetes, sendo cada uma delas automaticamente medida três vezes pelo equipamento, a uma temperatura constante de 25 °C. Foram usadas amostras cujas nanoemulsões de origem no momento da diluição estariam à temperatura ambiente ou refrigeradas (4 °C).

3.5. Análise estatística

Os valores apresentados correspondem à média ± desvio padrão das medições de duas cuvetes do mesmo lote, ou de lotes independentes, sendo a natureza e o número de replicados indicados em cada legenda. Todos os dados obtidos foram analisados e representados graficamente utilizando o programa *GraphPad Prism*®, versão 8.0.1.

Os dados foram submetidos a uma análise ANOVA bidirecional com posterior avaliação das comparações múltiplas, recorrendo para o efeito ao teste de *Tukey* ou de *Dunnett*, os quais são indicados nas respetivas legendas das figuras.

4. Resultados

4.1. Seleção da percentagem de lípido catiónico e impacto da diluição e temperatura nos atributos de tamanho das nanoemulsões

Numa primeira instância, antes da adição da Nestorone®, pretendeu-se otimizar a nanoemulsão catiónica a usar como veículo deste fármaco, de forma a encontrar a menor concentração de lípido catiónico que conferisse os atributos desejados. Segundo as conclusões do trabalho anteriormente desenvolvido pelo grupo de investigação as nanoemulsões neutras possuem uma ótima homogeneidade espontânea quando refrigeradas, o que se deve à sua particular composição e a variante catiónica não necessita de refrigeração (12,18). Contudo, a nanoemulsão catiónica formada com pré-concentrados contendo 0,5% de lípido catiónico teve citotoxicidade superior à neutra (manuscrito submetido para publicação), pelo que havia interesse em saber se poderia ser diminuída a percentagem deste lípido.

Para seleccionar a percentagem de lípido catiónico que permitisse alcançar os objetivos definidos prepararam-se pré-concentrados com diferentes percentagens de lípido catiónico num intervalo de 0% a 0,5%. Foram preparadas nanoemulsões concentradas (50% de pré-concentrado) e diluídas (2,5% de pré-concentrado) dos diferentes pré-concentrados. Seria expectável que o diâmetro hidrodinâmico médio e PdI diminuíssem para concentrações intermédias de lípido catiónico, sendo o mínimo da função a percentagem de lípido catiónico ideal. A representação gráfica desta hipótese assemelhar-se-ia a uma parábola. No entanto, pode observar-se na Figura 1 que não é possível identificar este tipo de representação gráfica inequivocamente, embora existam algumas semelhanças nomeadamente no que diz respeito ao tamanho médio das gotículas à temperatura ambiente da nanoemulsão neutra concentrada (Figura 1-A).

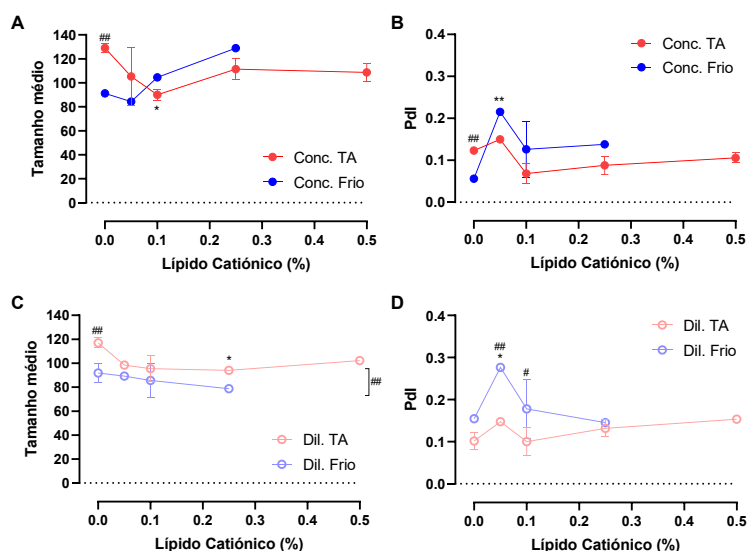


Figura 1. Influência da percentagem de lípido catiónico e da temperatura no tamanho médio das partículas nas nanoemulsões concentradas (A) e diluídas (C) e índice de polidispersão (PdI) nas nanoemulsões concentradas (B) e diluídas (D). Os resultados apresentados graficamente correspondem à média \pm desvio padrão de $n=1-3$ lotes independentes, cada um medido com, no mínimo, 2 replicados em cada lote. *, ** e *** correspondem a $p < 0,05$, $0,01$ e $0,001$, respetivamente, para análise da significância das diferenças de percentagem de lípido catiónico a cada temperatura, usando 0% como controlo, recorrendo ao teste de *Dunnnett*. #, ## e ### $p < 0,05$, $0,01$ e $0,001$, respetivamente, para análise da significância das diferenças pelo efeito da temperatura em cada formulação numa dada percentagem de lípido catiónico recorrendo ao Teste de *Tukey*. Conc., concentrada; Dil., diluída. TA, temperatura ambiente.

Independentemente da temperatura, todas as nanoemulsões obtiveram um tamanho médio abaixo dos 200 nm (Figura 1-A e 1-C). Considerando as nanoemulsões concentradas à temperatura ambiente apenas a nanoemulsão catiónica a 0,1% demonstrou induzir uma diminuição significativa do tamanho médio e possuir simultaneamente um tamanho abaixo dos 100 nm um PdI $< 0,1$ (Figura 1-A e 1-B) e parece ser a formulação que corresponde mais adequadamente com os objetivos delineados, apesar do valor de PdI ligeiramente acima deste valor na nanoemulsão diluída.

Foram ainda obtidos dados referentes ao diâmetro médio das partículas e ao PdI (testados apenas à temperatura ambiente) de nanoemulsões concentradas e diluídas com uma percentagem de lípido catiónico a 0,5%, que apesar de excluídos da análise estatística, seguiram a mesma tendência que os dados com 0,25% de lípido catiónico.

Simultaneamente, pretendeu-se testar o impacto da temperatura (refrigeração) nos atributos de caracterização das formulações, uma vez que a temperatura de armazenamento das nanoemulsões é um aspeto importante a ter em conta, pois pode afetar as características da formulação (12). Por outro lado, a estabilidade das formulações durante o tempo de armazenamento é importante para que a sua eficácia

não fique comprometida. A temperatura a que as formulações podem estar sujeitas neste período também afeta sua estabilidade.

Para avaliar o efeito da refrigeração nas nanoemulsões prepararam-se lotes independentes com percentagens de lípido catiónico de 0%, 0,05%, 0,1% e 0,25%. As formulações foram caracterizadas à temperatura ambiente no dia da preparação e posteriormente submetidas a um período de 24 h a 4 °C (frio). Após esse período realizaram-se novamente as medições de tamanho médio e de PDI. A temperatura parece afetar mais expressivamente as formulações neutras e com 0,05% de lípido catiónico, principalmente no atributo do PDI (Figura 1) e também quando nos referimos a formulações diluídas. Contrariamente, os atributos de caracterização das nanoemulsões catiónicas com um teor de lípido catiónico a 0,1% e 0,25% parecem não ser afetados pela temperatura uma vez que não foi detetado um valor estatístico significativo.

Quanto ao efeito da diluição, a representação alternativa dos mesmos resultados que melhor permite visualizar as diferenças encontra-se em anexo (Figura Apêndice 1). Estes dados parecem demonstrar que o PDI parece atingir valores superiores nas formulações diluídas comparativamente às formulações concentradas. O efeito da diluição no tamanho médio das gotículas não parece ser tão claro como o PDI.

4.2. Influência do modo de preparação nos atributos de tamanho de gotícula e índice de polidispersão das nanoemulsões

De forma a complementar os dados anteriormente conhecidos, considerou-se relevante testar como o modo de preparação das nanoemulsões pode influenciar os seus atributos relativamente ao tamanho hidrodinâmico médio de gotícula e de PDI. Pretendia-se saber se as nanoemulsões catiónicas dispensariam o método de inversão de fases.

Assim, estabeleceram-se três condições de preparação de nanoemulsões concentradas:

- Condição 1 (C1): preparação descrita na secção 3.3., (método de inversão de fases) usando-se partes iguais de pré-concentrado e água: a água foi adicionada em duas partes ao pré-concentrado, isto é, primeiramente $\frac{1}{4}$ da massa pretendida seguida de agitação (formação de uma emulsão primária A/O) e posteriormente a restante massa de água, com a formação de uma nanoemulsão O/A pela inversão das fases.

- Condição 2 (C2): neste método de preparação adicionou-se primeiramente a quantidade total de água pretendida e imediatamente a seguir adicionou-se a igual quantidade de pré-concentrado, não se verificando inversão de fases.
- Condição 3 (C3): neste procedimento, semelhante à condição 2, adicionou-se a fase interna em duas etapas à fase externa (1/4, agitação, depois o restante). Este método, à semelhança da condição 2, não envolve a inversão de fases.

Estas três condições foram testadas em nanoemulsões neutras e em nanoemulsões com percentagem de lípido catiónico de 0,1%. Apesar dos resultados apresentarem alguma variabilidade, não havendo uma tendência clara, o PDI parece ser o atributo mais afetado relativamente ao tamanho médio (Figura 2). De um modo geral, a condição 1 parece originar um menor PDI, sendo que para o tamanho médio já não é possível afirmar tal facto com o mesmo nível de confiança (Figura 2).

Efetivamente, o modo de preparação das formulações possui impacto no PDI mostrando diferenças significativas, contrariamente ao tamanho médio das partículas. A Figura 2 mostra também que nas condições 2 e 3 os resultados não foram tão precisos quanto aos obtidos na condição 1, uma vez que os desvios-padrão na maioria das formulações destas duas condições são mais amplos, sugerindo uma maior variabilidade de resultados comparativamente a C1.

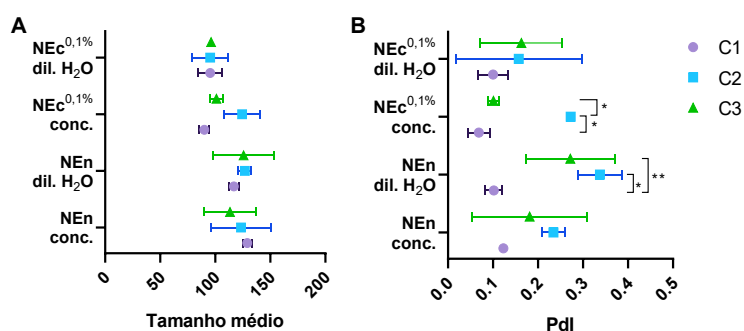


Figura 2. Impacto do modo de preparação em nanoemulsões neutras e catiónicas (com 0,1% lípido catiónico no pré-concentrado) quanto ao tamanho hidrodinâmico médio das partículas (A) e índice de polidispersão (B). Os resultados apresentados graficamente possuem um n=3 para a condição 1 e um n=2 para as restantes condições, sendo n correspondente a cada lote independente com, no mínimo, 2 replicados em cada lote. * e ** correspondem a $p < 0,05$ e $p < 0,01$, respetivamente, para análise da significância das diferenças do modo de preparação em cada uma das formulações, utilizando o teste de Tukey. Os dados referentes à nanoemulsão neutra e catiónica a 0,1% da condição 1 (C1) são repetidos da figura 1 (à temperatura ambiente). C1, Condição 1; C2, Condição 2; C3, Condição 3.

Uma vez que a alteração da temperatura e a diluição induziu a alteração do tamanho médio e PDI das NE, pretendeu-se estudar o tempo que as nanoemulsões demoram a atingir o seu ponto de equilíbrio. Assim, e selecionando do estudo anterior as nanoemulsões catiónicas a 0,1% e neutra, estas foram submetidas a medições periódicas

de tamanho hidrodinâmico das gotículas. Adicionalmente às formulações concentradas e diluídas em água, medidas no dia da preparação à temperatura ambiente e depois conservadas a 4 °C, para ambas as nanoemulsões realizou-se uma formulação adicional preparada por diluição no dia seguinte a partir das respectivas nanoemulsões concentradas frias em água à temperatura ambiente e que foi mantida depois sempre à temperatura ambiente.

O tamanho hidrodinâmico médio da nanoemulsão neutra (concentrada e diluída) foi máximo no dia 0 (correspondendo à temperatura ambiente) diminuindo com a refrigeração progressivamente até estabilizar abaixo do limite mínimo delineado para este trabalho (100 nm) com a passagem para a refrigeração (Figura 3-A), sendo que entre estas duas, a nanoemulsão concentrada atingiu tamanhos médios ligeiramente inferiores. Por outro lado, a nanoemulsão que foi diluída após refrigeração inicialmente obteve valores inferiores relativamente às restantes formulações; no entanto com o passar do tempo à temperatura ambiente o tamanho hidrodinâmico médio das partículas aumentou, não se conseguindo estabelecer um ponto claro de equilíbrio da formulação. É de notar que apesar deste aumento, o tamanho nunca ultrapassou o limite máximo de 200 nm durante o período analisado.

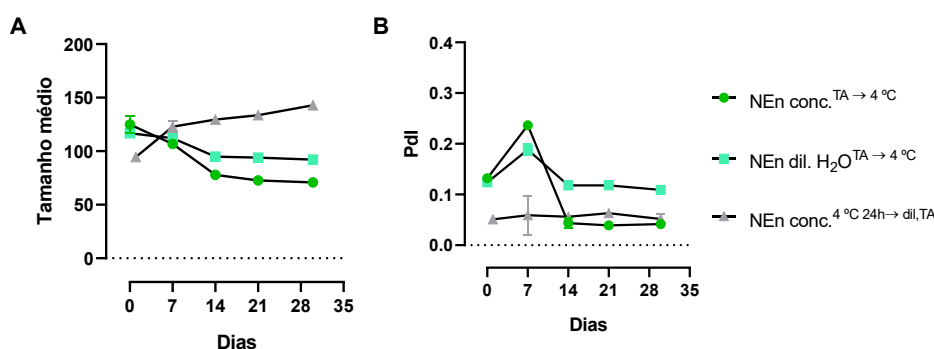


Figura 3. Avaliação do estado de equilíbrio das nanoemulsões neutras. Todos os dados recolhidos relativamente à NEn conc. → dil. ^{24h}TA são referentes a medições realizadas à TA, tal como os dados obtidos no dia 0, sendo que os restantes foram obtidos tendo em conta temperaturas de 4°C. Os resultados apresentados graficamente possuem, pelo menos, um n=2, sendo estes lotes independentes com, pelo menos, 2 valores cada um com três replicados. Conc., concentrada; Dil., diluída; NEn, Nanoemulsão neutra; TA, temperatura ambiente.

Quanto ao PdI (Figura 3-B), tanto nas formas concentradas como diluídas há um pico no dia 7, rondando os 0,2, que apesar de constituir um resultado atípico, o mesmo poderá ser explicado pela existência de gotículas simultaneamente com um elevado e baixo diâmetro hidrodinâmico, aumentando a amplitude de tamanhos medida pelo equipamento elucidando, assim, o aumento aparentemente isolado de PdI seguido de uma diminuição mais substancial na nanoemulsão concentrada mantida refrigerada, a qual é mais coerente com o expectável. Posteriormente, as formulações parecem atingir

um ponto de equilíbrio a partir do dia 14, uma vez que os dados analisados em cada uma destas não apresentam diferenças significativas a partir desse momento.

Já a nanoemulsão neutra que foi diluída após refrigeração, e mantida à temperatura ambiente, apresenta sempre um PDI muito reduzido apesar do aumento de tamanho. A Figura 3-B demonstra que no final do estudo tanto a nanoemulsão concentrada refrigerada como a nanoemulsão neutra diluída após refrigeração, mas mantida à temperatura ambiente, rondam os 0,05, alinhando-se com os objetivos traçados.

Quanto à evolução do tamanho hidrodinâmico das nanoemulsões catiónicas a 0,1% é possível afirmar que esta sofreu pequenas oscilações ao longo do tempo (Figura 4-A). Nomeadamente, as nanoemulsões diluídas, tanto à temperatura ambiente como após refrigeração, mantiveram tamanhos médios abaixo dos 100 nm durante os 30 dias.

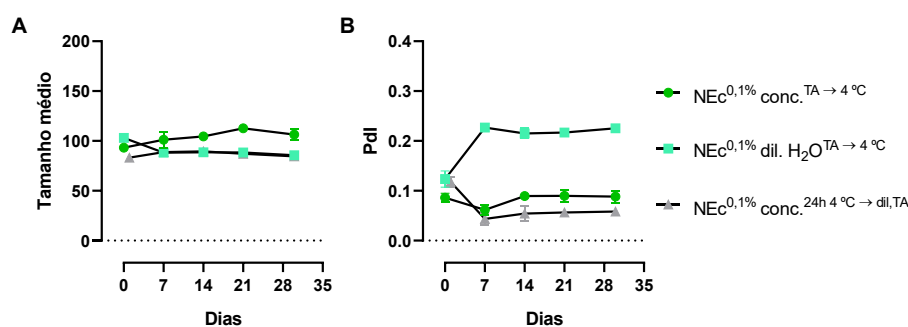


Figura 4. Avaliação do estado de equilíbrio das nanoemulsões catiónicas a 0,1%. Todos os dados recolhidos relativamente à NEC^{0,1%} conc. → dil. ^{24h}TA são referentes a medições realizadas à TA, tal como os dados obtidos no dia 0, sendo que os restantes foram obtidos tendo em conta temperaturas de 4°C. Os resultados apresentados graficamente possuem, pelo menos, um n=2, sendo estes lotes independentes com, pelo menos, 2 valores cada um com três replicados. Conc., concentrada; Dil., diluída; NEC, Nanoemulsão catiónica; TA, temperatura ambiente.

Quanto à formulação concentrada, esta manteve-se inicialmente abaixo dos 100 nm, no entanto com o passar do tempo e sendo mantida a 4°C, o tamanho das gotículas foi aumentando ligeiramente de forma gradual até atingir um máximo em torno dos 110 nm (dia 21). Na medição periódica seguinte (dia 30) parece haver uma tendência para que este parâmetro diminua, contudo não é possível afirmar esse facto já que não existem dados suficientes num período mais alargado de tempo que permitam aferir essa conclusão. Por outro lado, a formulação diluída tem inicialmente valores superiores à nanoemulsão concentrada, que foram diminuindo a cada medição periódica, sendo possível constatar algum grau de estabilização a partir do dia 14, sendo que o tamanho no dia 31 rondava os 80 nm. O tamanho médio das partículas da nanoemulsão catiónica diluída após refrigeração não sofreu oscilações relevantes relativamente ao tamanho médio das partículas, tendo tido valores ao longo do tempo bastante próximos da formulação anterior.

Já o PDI parece ter sofrido bastantes alterações ao longo do tempo, sobretudo nos primeiros 7 dias nas nanoemulsões diluídas (Figura 4-B). Por um lado, a nanoemulsão diluída mostra-se com um PDI em torno dos 0,15 que posteriormente aumentou com a refrigeração, parecendo estagnar na faixa dos 0,20 a 0,25. Já a nanoemulsão diluída após refrigeração, mas mantida à temperatura ambiente, demonstra uma diminuição significativa, atingindo o seu mínimo no dia 7 e estabilizando-se em torno dos 0,05, por volta do 14º dia. De acordo com uma análise estatística o PDI parece estabilizar-se em torno do 7º dia, uma vez que não houve diferenças significativas entre os dados da mesma formulação nas seguintes medições periódicas. Na nanoemulsão concentrada o PDI manteve-se sempre na mesma ordem de grandeza (entre os 0,05-0,1) ao longo de todo o tempo de estudo.

4.3. Efeito da adição de Nestorone®

Os objetivos delineados neste trabalho quanto ao tamanho hidrodinâmico e PDI foram primeiramente analisados em formulações sem fármaco para que se pudesse estudar a percentagem de lípido catiónico ideal que permitisse obter as melhores características. No entanto, após a adição do fármaco, é necessário compreender se estas características se mantêm.

Não tendo sido possível escolher apenas uma única percentagem de lípido catiónico com base nos resultados anteriores, selecionaram-se 0,1% e 0,25%, pois os resultados para o diâmetro hidrodinâmico médio e PDI mostraram que estas percentagens de lípido catiónico parecem ser adequadas e sem diferenças significativas. Deste modo, a pré-concentrados contendo ambas as percentagens de lípido catiónico (0,1% e 0,25%) foi-lhes adicionado Nestorone® para averiguar o comportamento dos atributos das respetivas nanoemulsões.

O *screening* realizado nestas formulações demonstrou, de uma forma geral, que a adição de fármaco provocou um incremento tanto no tamanho hidrodinâmico médio das gotículas (apenas nas nanoemulsões diluídas) como no PDI (Figura 5). De facto, o PDI (Figura 5-B) parece ser afetado mais substancialmente e independentemente da percentagem de lípido catiónico e da diluição. Contudo, idealmente, estes resultados deviam ser confirmados com lotes independentes das mesmas NEC.

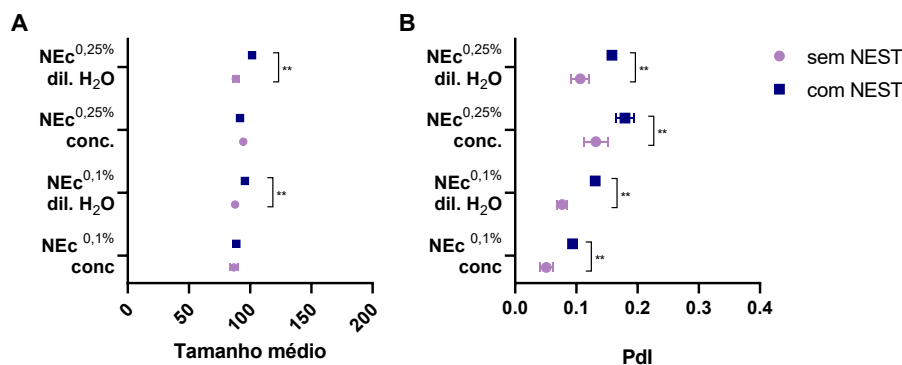


Figura 5. Análise da influência da adição da Nestorone® nos parâmetros de caracterização das formulações. Os resultados apresentados graficamente possuem, pelo menos, n=2 diluições da mesma formulação, sendo que n representa a média de três valores replicados de apenas um lote. * e ** correspondem a $p < 0,05$ e $p < 0,01$, para análise de significância das diferenças da adição de Nestorone® em cada uma das formulações recorrendo ao teste de Tukey. NEST, Nestorone®.

4.4. Permeação e segurança da nanoemulsão catiónica

Aproveitando a oportunidade fornecida por um outro projeto em curso, e tendo em conta o potencial interesse na utilização da nanoemulsão catiónica também por via nasal para promover uma entrega mais direcionada ao cérebro ou como forma de contornar a baixa biodisponibilidade oral de forma não invasiva, a permeação do fármaco e segurança da nanoemulsão catiónica a 0,1% de lípido catiónico foi avaliada num modelo de mucosa nasal humana *in vitro* (modelo *MucilAir*TM). A nanoemulsão catiónica foi preparada tal como descrito nas secções 3.2. e 3.3., a qual foi caracterizada quanto ao seu tamanho hidrodinâmico médio e Pdl e posteriormente foi diluída de forma a obter uma concentração final de sensivelmente 1 mg/mL de Nestorone®.

Quanto aos seus atributos, esta formulação demonstrou valores semelhantes aos expostos ao longo deste trabalho, isto é, com um tamanho médio e Pdl inferiores a 100 nm e 0,1, respetivamente.

A formulação foi esterilizada por filtração e quantificada por HPLC por Sara Meirinho (Anexo 1), que a testou em paralelo com outras formulações no modelo *MucilAir*TM (Anexo 1). Uma das formulações testadas foi um pré-concentrado de uma microemulsão (SMEDDS, do inglês *self-microemulsifying drug delivery system*) cujo veículo já havia sido usado com sucesso na administração intranasal de perampanel (19,20). Neste ensaio, a Nestorone® permeou melhor quando formulada com a nanoemulsão catiónica do que no SMEDDS, apesar da maior dosagem (Figura 6-A). Quanto à resistência transepitelial do tecido (TEER, do inglês *Transepithelial Electrical Resistance*), apesar de comprometida no imediato (após os 30 min de incubação), esta já tinha recuperado os valores normais no dia seguinte, ao contrário dos poços tratados com a SMEDDS, em que a TEER ainda se encontrava muito baixa tendo recuperado passados 4 dias

(Figura 6-B). Apesar de um comprometimento significativo da capacidade metabólica (redução da resazurina), a libertação de LDH não foi significativamente superior aos controlos negativos, contrariamente à SMEDDS (Figura 6-C e D).

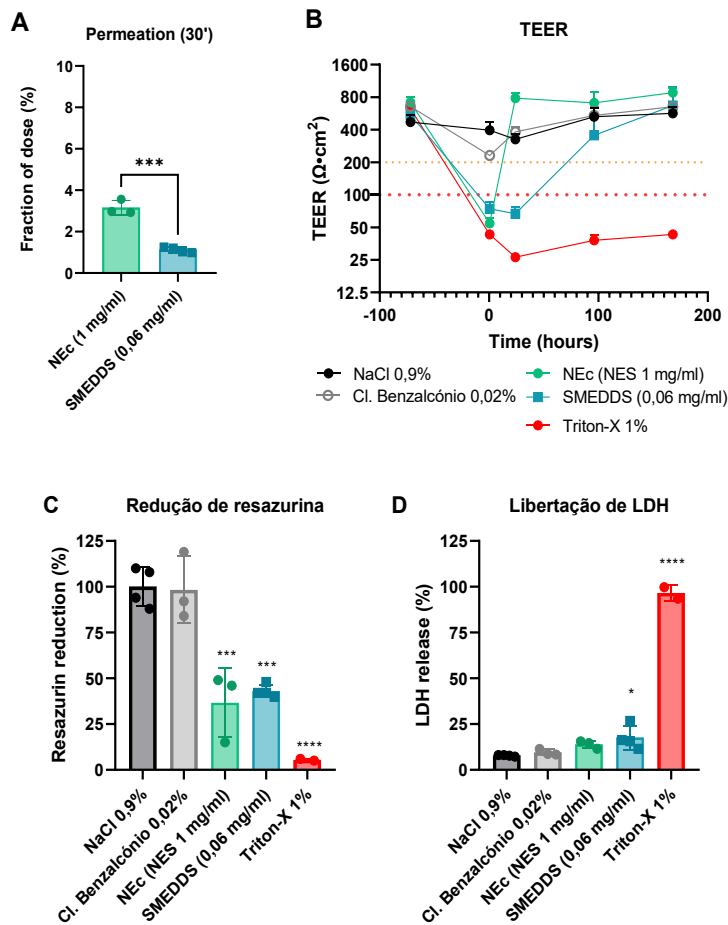


Figura 6. Permeação e segurança da nanoemulsão catiónica por Sara Meirinho, recorrendo a ensaio de permeação (A), Avaliação do TEER ao longo do tempo (B), Avaliação da atividade metabólica celular através da redução de resazurina (C) e Análise de morte celular por libertação de LDH (D). Para A foi usado um teste t para amostras independentes e para C e D foi realizada uma análise ANOVA de múltiplas comparações recorrendo ao teste de *Dunnett* cujos *, **, *** e **** correspondem a $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ e $p < 0,0001$, respetivamente, para análise de significância das diferenças. Cl. Benzalcónio, Cloreto de Benzalcónio; LDH, lactato desidrogenase; NEc, nanoemulsão catiónica; NES, Nestorone®; SMEDDS, *self-microemulsifying drug delivery system*; TEER, *Trans epithelial Electrical Resistance*.

5. Discussão

Relativamente ao método de preparação das formulações, a metodologia que envolve a inversão de fases e particularmente na ordem de adição da fase externa à fase interna (condição 1) parece ser importante para produzir nanoemulsões catiónicas e neutras com características que favoreçam maior estabilidade cinética e, potencialmente, melhor absorção oral, nomeadamente um PdI abaixo dos 0,1 e um tamanho hidrodinâmico das partículas próximo ou inferior a 100 nm. De facto, a composição particular destas formulações permite a formação espontânea de nanoemulsões com uma homogeneidade

considerável, conforme a experiência anterior (12), resultados esses que nem sempre foi possível alcançar quando alteradas as condições de preparação.

Em trabalhos anteriores, foi demonstrado que a refrigeração das nanoemulsões neutras, em que a fase aquosa é simplesmente água, permite obter um tamanho médio de partículas inferior a 100 nm e PDI menor que 0,1 (21). Este facto parece depender da percentagem de lípido catiónico testado, ou seja, para nanoemulsões neutras as conclusões previamente conhecidas verificam-se, mas em nanoemulsões com algum teor de lípido catiónico não foi possível confirmar essa conclusão de forma absoluta. Assim, parece que a temperatura de armazenamento das nanoemulsões pode influenciar tanto o tamanho hidrodinâmico médio das partículas como o seu PDI. A refrigeração das formulações parece ter tido um comportamento misto no tamanho hidrodinâmico na medida em que nas nanoemulsões catiónicas concentradas pareceu haver um aumento deste atributo enquanto nas formulações diluídas ocorre uma diminuição. Já o PDI pareceu sofrer um ligeiro aumento independentemente do grau de diluição das nanoemulsões catiónicas. Neste trabalho, de um modo geral, a temperatura pareceu afetar mais proeminentemente as nanoemulsões com percentagem de lípido catiónico a 0,05% e também o atributo do PDI. No que diz respeito ao efeito da temperatura, será igualmente importante testar a sua influência nos atributos das formulações com fármaco no futuro, já que a refrigeração parece ser importante para manter a estabilidade cinética das formulações, aparentando ser fundamental para a manutenção das suas características (12).

Relativamente à seleção da percentagem ideal de lípido catiónico, no presente estudo, as nanoemulsões catiónicas a 0,1% e a 0,25% foram as mais promissoras. No entanto, não é possível aferir com certeza qual a quantidade de lípido catiónico dentro desse intervalo pelo que mais estudos serão necessários para determinar este parâmetro. Contudo, de forma a minimizar o risco de toxicidade, a opção por 0,1% poderá ser a mais adequada.

O conhecimento sobre nanoemulsões catiónicas e a sua aplicabilidade como veículo de fármacos ainda não é bem estabelecido, sendo difícil comparar os resultados obtidos com a literatura científica. O uso de um lípido catiónico poderá ser importante para uma absorção sustentada na mucosa nasal devido às interações eletrostáticas deste componente e do muco presente nesta região (18).

Já relativamente à adição de Nestorone® às nanoemulsões catiónicas, esta conduziu ao aumento tanto do tamanho hidrodinâmico médio como do PDI, sendo que esta conclusão está de acordo com os estudos realizados anteriormente pelo grupo de investigação com

outros fármacos, ou seja, a adição de sinvastatina provocou anteriormente também um aumento tanto no tamanho hidrodinâmico médio como no PDI (12). Contudo, seria importante compreender o comportamento das nanoemulsões com fármaco ao longo do tempo, de modo a compreender se o aumento destes atributos é momentâneo ou se se altera após o alcance do estado de equilíbrio das formulações.

Os resultados de estudos *in vitro* realizados por Sara Meirinho mostram que, numa fase inicial, a formulação desenvolvida parece ser adequada para administração intranasal. Apesar de algum comprometimento da capacidade metabólica das células da mucosa nasal, o ensaio de libertação de LDH e a avaliação do TEER parece sugerir que a formulação não possui uma toxicidade marcada. Em termos de permeação, a nanoemulsão mostrou melhores resultados relativamente à SMEDDS, o que pode estar relacionado com o próprio processo de emulsificação, com o tamanho médio das gotículas e também com a composição. Hipoteticamente, o lípido catiónico usado confere uma carga positiva que interage com a carga negativa do muco presente na cavidade nasal permitindo, possivelmente, um melhor tempo de residência neste local anatómico conseguido manter o processo de absorção durante mais tempo (18). Por outro lado, foi demonstrado que o lípido catiónico usado (cloreto de cetalcónio) em nanoemulsões catiónicas de uso oftálmico não induziu danos significativos na córnea, em estudos *in vivo* (22). Os autores atribuem este acontecimento ao facto de este componente, devido à sua elevada lipofilicidade, permanece armazenado nas gotículas de nanoemulsão, diminuindo a sua atividade como detergente. Estas conclusões podem ajudar a explicar a razão pela qual o ensaio de libertação de LDH e a medição de TEER não demonstraram um comprometimento das células do *MucilAir*TM, sugerindo que a nanoemulsão catiónica aqui preparada a 0,1% de lípido catiónico, possui menos toxicidade nas células da mucosa nasal que o SMEDDS, podendo eventualmente ser considerada como segura neste tipo de administração.

6. Conclusões e Perspetivas futuras

Com este trabalho foi possível determinar a proporção ótima de lípido catiónico de uma nanoemulsão catiónica (sem fármaco) em cerca de 0,1% do pré-concentrado (percentagem mássica), que é inferior à percentagem que foi usada em trabalhos anteriores. De facto, esta percentagem de lípido catiónico permitiu melhores atributos de tamanho de gotícula à temperatura ambiente. Para armazenamento no frio, parece ser preferível que a nanoemulsão seja neutra. Deste modo, será importante definir a temperatura ideal de armazenamento do medicamento e efetuarem-se posteriormente estudos de estabilidade para determinar o seu prazo de validade.

Além disso, foi possível compreender que, para além da composição específica das formulações, o modo de preparação envolvendo inversão de fases é particularmente importante para obter formulações com valores de diâmetro hidrodinâmico médio e PDI mais favoráveis. Contudo, a adição de Nestorone® a este veículo parece ter levado a um ligeiro aumento do diâmetro e PDI das gotículas.

De forma geral, ficou demonstrado que a nanoemulsão com esta quantidade otimizada de lípido catiónico permite uma elevada permeação de um modelo de mucosa nasal respiratória, com menor impacto em parâmetros de segurança do que outras formulações testadas anteriormente.

Relativamente a outros estudos que podem ser realizados futuramente com estas formulações, estes poderão passar pela análise de um atributo importante, o potencial zeta. Adicionalmente, haverá interesse em estudar a biodisponibilidade oral e intranasal promovida pelas nanoemulsões catiónicas (com a quantidade de lípido catiónico devidamente otimizada) comparativamente às neutras.

De um modo geral, os estudos realizados bem como os resultados obtidos parecem ser promissores para estudos *in-vivo*, sendo possível que o grupo de investigação dê continuidade ao desenvolvimento destas formulações com cada vez mais interesse comercial e, potencialmente, preencher uma lacuna terapêutica numa doença neurodegenerativa como a EM.

7. Referências bibliográficas

1. Haki M, Al-Biati HA, Al-Tameemi ZS, Ali IS, Al-Hussaniy HA. Review of multiple sclerosis: Epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 23 de fevereiro de 2024;103(8):e37297.
2. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med*. dezembro de 2020;133(12):1380-1390.e2.
3. Sitruk-Ware R, Sussman H, Brinton R, Schumacher M, Singer P, Kumar N, et al. Nestorone (segesterone acetate) effects on neuroregeneration. *Frontiers in Neuroendocrinology*. abril de 2024;73:101136.
4. Amin M, Hersh CM. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*. fevereiro de 2023;13(1):47-70.
5. Object object. Multiple sclerosis. [citado 29 de novembro de 2024]; Disponível em: https://core.ac.uk/reader/1813321?utm_source=linkout

6. Sitruk-Ware R, Bonsack B, Brinton R, Schumacher M, Kumar N, Lee JY, et al. Progress in progestin-based therapies for neurological disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 1 de março de 2021;122:38–65.
7. Kumar N. Nestorone®: a progestin with a unique pharmacological profile. *Steroids*. novembro de 2000;65(10–11):629–36.
8. Sabjan KB, Munawar SM, Rajendiran D, Vinoji SK, Kasinathan K. Nanoemulsion as Oral Drug Delivery - A Review. *CDRR*. 19 de junho de 2020;12(1):4–15.
9. Preeti null, Sambhakar S, Malik R, Bhatia S, Al Harrasi A, Rani C, et al. Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs. *Scientifica (Cairo)*. 2023;2023:6640103.
10. Plaza-Oliver M, Santander-Ortega MJ, Lozano MV. Current approaches in lipid-based nanocarriers for oral drug delivery. *Drug Deliv Transl Res*. abril de 2021;11(2):471–97.
11. Rodrigues, Lina. Desenvolvimento de Micro e Nanoemulsões O/A para administração intranasal de Nestorona em Acidente Vascular Cerebral.
12. Pires PC, Fernandes M, Nina F, Gama F, Gomes MF, Rodrigues LE, et al. Innovative Aqueous Nanoemulsion Prepared by Phase Inversion Emulsification with Exceptional Homogeneity. *Pharmaceutics*. 4 de julho de 2023;15(7):1878.
13. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *Journal of Controlled Release*. 28 de janeiro de 2018;270:89–100.
14. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. fevereiro de 2018;97(4):742–68.
15. El-Etr M, Rame M, Boucher C, Ghoumari AbdelM, Kumar N, Liere P, et al. Progesterone and nestorone promote myelin regeneration in chronic demyelinating lesions of corpus callosum and cerebral cortex. *Glia*. 2015;63(1):104–17.
16. Kumar M, Bishnoi RS, Shukla AK, Jain CP. Techniques for Formulation of Nanoemulsion Drug Delivery System: A Review. *Prev Nutr Food Sci*. setembro de 2019;24(3):225–34.
17. de Oca-Ávalos JMM, Candal RJ, Herrera ML. Nanoemulsions: stability and physical properties. *Current Opinion in Food Science*. 1 de agosto de 2017;16:1–6.
18. Gama F, Meirinho S, Pires PC, Tinoco J, Martins Gaspar MC, Baltazar G, et al. Simvastatin is delivered to the brain by high-strength intranasal cationic SMEDDS and nanoemulsions. *Drug Deliv and Transl Res*. janeiro de 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01769-6>
19. Meirinho S, Rodrigues M, Santos AO, Falcão A, Alves G. Self-Emulsifying Drug Delivery Systems: An Alternative Approach to Improve Brain Bioavailability of Poorly

Water-Soluble Drugs through Intranasal Administration. *Pharmaceutics*. 18 de julho de 2022;14(7):1487.

20. Meirinho S, Rodrigues M, Ferreira CL, Oliveira RC, Fortuna A, Santos AO, et al. Intranasal delivery of lipid-based nanosystems as a promising approach for brain targeting of the new-generation antiepileptic drug perampanel. *Int J Pharm*. 25 de junho de 2022;622:121853.

21. Silva, Ferreira Samille. Administração Intranasal de Segesterona para Neuroproteção - Caracterização, Estabilidade, Libertação e Segurança In Vitro de Formulações. outubro de 2023.

22. Daull P, Lallemand F, Garrigue JS. Benefits of cetalkonium chloride cationic oil-in-water nanoemulsions for topical ophthalmic drug delivery. *J Pharm Pharmacol*. abril de 2014;66(4):531-41.

Capítulo 2 – Farmácia Hospitalar

1. Introdução

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar iniciou-se a 5 de fevereiro, tendo terminado a 29 de março de 2024. Este foi realizado nos Serviços Farmacêuticos (SF) do antigo Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira (CHUCB) passando em diante a ser designado como Unidade Local de Saúde (ULS) Cova da Beira, fazendo parte de uma reestruturação das unidades hospitalares a nível nacional. Este serviço engloba não só o Hospital Pêro da Covilhã, mas também a unidade avançada de Ambulatório do Hospital do Fundão.

Os SF são um componente fulcral para o correto funcionamento do circuito do medicamento no hospital tanto ao nível da prescrição, seleção de produtos farmacêuticos, uso adequado dos medicamentos e outros produtos ou atividades de informação ao medicamento. Os SF da ULS Cova da Beira encontram-se acreditados pela *Joint Commission International*, o que permitiu a implementação de um sistema de qualidade e, conseqüentemente, a sua certificação em abril de 2011 com a norma NP EN ISO 9001/2008 (1). Assim, o funcionamento dos SF não só tem como base o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar e o Manual da Farmácia Hospitalar e outros diplomas legais, como dispõe de acreditação e certificação.

Atualmente, fazem parte desta equipa dez farmacêuticos adicionalmente com três farmacêuticos residentes, nove Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), sete Assistente Operacionais (AO) e um Assistente Técnico, cuja diretora é a Dr.^a Maria Olímpia Fonseca.

2. Setor de Aquisição e Logística

De momento, este setor possui um farmacêutico responsável, juntamente com um farmacêutico residente, no entanto, a diretora do serviço é um elemento transversal a todo o processo de aquisições bem como o departamento de logística e aprovisionamento hospitalar. Este setor é responsável por várias atividades que, embora menos visíveis, são necessárias para a aquisição, seleção e distribuição de medicamentos em tempo útil por toda a instituição hospitalar, não descurando o encargo financeiro que as tecnologias em saúde poderão acarretar.

2.1. Seleção de medicamentos e produtos de saúde

Cada instituição possui o seu próprio Guia Farmacoterapêutico (GFT), elaborado tendo em conta o Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM) bem como as suas necessidades e aprovado em sede de Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Assim, o GFT corresponde a uma lista de todos os medicamentos usados na instituição com observações importantes do seu uso. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de analisar sucintamente guias referentes a anos anteriores (2022 e 2023), tendo constatado que houve, principalmente, a adição de novos princípios ativos, atualização de preços unitários e anotações relativamente a constrangimentos de disponibilidade de algumas formas farmacêuticas ou substâncias ativas. Desta forma, o GFT constitui a principal ferramenta de seleção de medicamentos, sendo necessário a sua atualização sempre que necessário, realizando um pedido à CFT indicando todas as informações necessárias para análise da possível introdução do medicamento neste documento.

Nesta área, ainda me foi possível auxiliar na avaliação de pedidos caso a caso submetidos e analisados por esta comissão, preenchendo impressos de justificação individual de tratamento. Para elaborar este impresso apresentado à CFT e analisado pelo farmacêutico responsável pelo setor, foi necessário usar alguns dos dados fornecidos pelo médico prescriptor, tais como diagnóstico, historial clínico prévio, incluindo linhas de tratamento anteriores e respetiva identificação inequívoca do doente usando para o efeito o nome completo, número do processo e data de nascimento.

Para cada medicamento, é necessário avaliar as indicações terapêuticas aprovadas, recorrendo ao Resumo de Características do Medicamento (RCM) do princípio ativo e ao FHNM. Por outro lado, na plataforma Infomed é possível consultar o Relatório de Avaliação de Financiamento Público (RAFP) tendo em vista a verificação não só das indicações terapêuticas cujo financiamento público se encontra aprovado bem como o cálculo dos custos mensais do tratamento tendo em conta a posologia indicada pelo médico solicitante. Estes cálculos permitem ao setor de aquisição e logística, caso o pedido de autorização seja deferido em CFT, estimar as verbas que terá de disponibilizar para determinada terapêutica, permitindo uma melhor gestão do medicamento. Dos pedidos realizados e dos quais pude auxiliar destaco alguns medicamentos, dos quais, rituximab, risancizumab, nivolumab, tofacitinib e fulvestrant.

Ainda nesta vertente de seleção de produtos de saúde, foi-me proposto realizar uma análise do material de penso e materiais de estomatologia. Esta tarefa consistiu em analisar o catálogo dos SPMS e organizar todos os produtos das diferentes categorias, incluindo nome comercial, laboratório, ficha técnica e preço unitário para mais tarde verificar a existência desses produtos no armazém dos SF. O objetivo final deste trabalho

foi elaborar uma tabela-síntese para uma fácil identificação de cada um destes dispositivos médicos, o que permitirá o farmacêutico responsável na aquisição deste tipo de artigos pois esta área irá, no futuro, ganhar uma elevada importância nos SF já que, a ULS da Cova da Beira irá passar a adquirir todos os produtos farmacêuticos e outros como material de penso e dispositivos médicos para os centros de saúde e respetivas extensões.

Apesar de ter conseguido elaborar uma tabela-resumo com as informações solicitadas, constatei que, contrariamente aos medicamentos, não existe uma uniformização deste tipo de artigos consoante a sua ação terapêutica, uma vez que um determinado penso pode possuir mais do que uma ação terapêutica sendo, por isso, de difícil categorização. Por outro lado, é uma grande desvantagem não existir um código universal único, como se verifica nos medicamentos, pois isso facilitaria bastante o processo de aquisição. No fim, esta tabela-resumo foi publicada na *intranet* do hospital para que todos os colaboradores a possam consultar sempre que necessário. Apesar de algumas dificuldades mencionadas anteriormente e ainda a inexistência de fichas técnicas de fácil acesso, considero que esta tarefa proposta pelo Dr. João Ribeiro permitiu aprofundar os meus conhecimentos sobre artigos de material de penso e as respetivas ações terapêuticas bem como consultar diferentes fontes de informação sobre este assunto, nomeadamente o Manual de material de penso com ação terapêutica da Ordem dos Farmacêuticos (OF) (2).

2.2. Aquisição de medicamentos e produtos de saúde

Esta atividade essencial e diária tem como objetivo estimar e adquirir medicamentos e outros produtos de saúde usados na instituição, de forma a não haver dificuldades de fornecimento durante o circuito e fazendo-o da forma mais vantajosa em termos económicos.

Para que isto seja possível todos os produtos estão informatizados no Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), sendo que a ficha de cada artigo está parametrizada com informações pertinentes referentes ao seu uso dentro da instituição como, por exemplo, a carência de prescrição, consumo, armazenamento e conservação, sendo necessário uma correta atualização e manutenção destes atributos. Para cada um dos produtos, podem ser elaborados parâmetros de estimativa de consumo, dependendo, por vezes, da sazonalidade e de Indicadores de Gestão (IG) nomeadamente pontos de encomenda, stock máximo e mínimo, o que permite um melhor planeamento da realização de encomendas de cada produto.

Na ULS Cova da Beira os IG mais usados são o stock máximo e ponto de encomenda. Este último, que representa a quantidade de determinado medicamento que assegura o seu uso sem constrangimentos, é definido consoante a análise ABC dos medicamentos, ou seja, tendo em conta a quantidade a adquirir bem como o custo (3,4). Assim, apesar do grupo A representar uma menor quantidade de produtos, representa a maior fatia de valor económico (cerca de 80%), sendo necessário um maior controlo e vigilância de stock. Um exemplo de um medicamento desta lista é o pembrolizumab, um anticorpo monoclonal, com cada vez mais indicações terapêuticas e para o qual ainda não existe medicamento biossimilar. No outro extremo, temos o grupo C, que contempla produtos cujo valor económico é tão irrisório comparativamente ao grupo A e B, em que se efetuam encomendas de grande quantidade.

Tendo em conta esta análise, o programa informático permite calcular os IG, atualizando-os mensalmente, de acordo com os dados do último trimestre. É de notar que esta automatização apenas é fiável para produtos cujo consumo seja regular, pelo que nos restantes é necessário uma maior intervenção humana. Para os artigos de consumo irregular, os SF dispõem de um documento partilhado no qual é possível assinalar os produtos que carecem de encomenda, sendo da responsabilidade do farmacêutico do setor de aquisição e logística estar atento a estas anotações.

As encomendas e compras regem-se pelo Código dos Contratos Públicos (Decreto-Lei n.º 18/2008 de 29 de janeiro), sendo que na ULS Cova da Beira este é um trabalho conjunto entre o setor de aquisição e logística dos SF que elabora o pedido de compra e o Serviço de Logística e Aprovisionamento Hospitalar (SLAH) que, após aprovação do Conselho de Administração, poderão realizar uma nota de encomenda. Neste processo, já informatizado, existem várias modalidades de compra: aquisição centralizada dos Serviços Partilhados do Ministério da Saúde (SPMS) e publicada em catálogo (CPA), consultas ao abrigo das anteriores, concurso limitado, consulta direta a fornecedores ou compra urgente a fornecedores locais (farmácias comunitárias ou distribuidores grossistas). Por norma as encomendas são realizadas tendo em conta um mês de consumo, excetuando produtos que, pela sua grande dimensão, existe espaço de armazenamento limitado.

2.3. Autorização de Utilização Excecional (AUE)

Em Portugal, é possível realizar pedidos de autorização especial de medicamentos tendo em vista a manutenção ou iniciação de determinado tratamento considerado crucial para a saúde pública ou de determinado doente. Assim, a AUE podem assumir-se: para um doente específico, de lote e SAR (5). Em todos os três tipos de AUE, pressupõem-se que

não exista alternativa terapêutica ou medicamentos similares em Portugal, mesmo que não estejam comercializados (6,7).

2.4. Receção e conferência dos produtos adquiridos

A receção e conferência de produtos, na qual tive oportunidade de participar, é igualmente um trabalho conjunto dos SLAH e SF em que os primeiros realizam a entrada dos produtos recebidos informaticamente, sendo que os SF devem confirmar as quantidades bem como o estado físico das embalagens.

O local da receção, possui acesso ao exterior e encontra-se fisicamente próximo do armazém principal e do SLAH, tal como consta no Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar. Para iniciar o processo de receção nos SF é necessário anotar o número da fatura ou guia de remessa, nota de encomenda e respetiva data. Nos medicamentos e produtos que possuam um código DATAMATRIX, este código é lido pelo leitor ótico, permitindo não só o registo automático de todos os dados que identificam determinado medicamento como verificando a autenticidade da embalagem a rececionar (8). Contrariamente, nos produtos que não apresentem este dispositivo de segurança é necessário registar manualmente o lote, quantidade recebida e respetiva validade. No fim, verifica-se novamente a quantidade de embalagens rececionada comparativamente à descrita na encomenda, imprimindo-se e arquivando-se o documento aquando do fecho da fatura.

Neste processo, alguns medicamentos devem ser rececionados tendo em conta alguns cuidados. No que concerne a medicamentos hemoderivados, estes devem fazer-se acompanhar pelo Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL), que é posteriormente arquivado com a fatura. Por outro lado, os medicamentos termolábeis são rececionados em último lugar, sendo colocados num frigorífico na área de receção, mantendo a sua adequada conservação. Os medicamentos citotóxicos são rececionados separadamente, verificando-se danos na embalagem. O seu manuseamento, exige o uso de medidas de proteção individual, principalmente luvas.

Independentemente das características dos produtos rececionados, é importante verificar se a validade destes é superior a 6 meses. Caso seja inferior, deve informar-se o farmacêutico responsável que pode autorizar a receção ou segregação dos produtos. No caso de serem rececionados, deve colocar-se um autocolante que sinaliza “validade reduzida”.

2.5. Armazenamento

Após receção, os diversos produtos são encaminhados para o seu local de armazenamento. Desta forma, existem vários locais de arrumação e armazéns: armazém central (armazém 10) que engloba duas câmaras frigoríficas, cofre para Medicamento Estupefaciente e Psicotrópico (MEP), armário para benzodiazepinas e armários rolantes para os restantes medicamentos e produtos de saúde, armazém para injetáveis de grande volume (armazém 120), sala para armazenamento de produtos inflamáveis e, ainda, o setor de farmacotecnia e o setor de ambulatório.

Nos SF, os medicamentos são organizados por ordem alfabética de Denominação Comum Internacional (DCI) e ordem crescente de dosagem e de acordo com o respetivo prazo de validade, ou seja, tendo em conta o método First-Expire, First-Out (FEFO). De forma a evitar erros relacionados com a medicação, são usadas cores, concretamente, verde, amarelo e vermelho para as dosagens mais baixas, intermédias e mais elevadas, respetivamente. Outras sinaléticas são usadas para assinalar embalagens de medicamentos semelhantes (símbolo STOP) e medicamentos Look-Alike, Sound-Alike (LASA) que são assinalados inserindo letras maiúsculas no DCI (9). Ainda nesta área, efetuam-se controlos de prazo de validade mensalmente, verificando a existência de artigos cuja validade termina dentro de 4 meses.

Tive oportunidade de auxiliar e participar tanto na receção, armazenamento e controlo dos prazos de validade dos produtos, constatando que, por existirem várias classes profissionais, a multidisciplinaridade e entreaajuda entre todos os profissionais se concretiza.

2.6. Distribuição

A distribuição de medicamentos é uma das mais importantes responsabilidades dos SF, que atende às necessidades do paciente e que poderá ter impacto na disponibilidade do tratamento. Assim, através de uma distribuição cuidada e planeada, é possível suprimir erros e garantir que o medicamento certo chega ao lugar certo. Deste modo, consoante as necessidades de cada serviço clínico, devem ser estabelecidos determinados circuitos de distribuição bem como a definição da sua periodicidade e urgência, implementando-se aquele que melhor garanta os objetivos de eficácia e segurança no uso dos medicamentos e produtos de saúde (3,10). Logo, a distribuição realizada a partir do armazém central dos SF pode assumir várias formas: distribuição clássica ou tradicional, por stocks nivelados ou através do sistema semiautomático Pyxis™.

2.6.1. Distribuição clássica ou tradicional

Este tipo de distribuição permite que os serviços clínicos elaborem os seus pedidos e que os requisitem aos SF, gerando uma lista de produtos necessários e a sua quantidade. Os TSDT verificam a lista e retiram os produtos para caixas, que posteriormente serão entregues aos respetivos Serviços Clínicos (SC) pelo AO. Os SC devem realizar os seus pedidos antes das 14h para que os produtos solicitados sejam entregues ainda nesse dia. Neste tipo de distribuição, os SF definiram que os serviços possuem determinados dias da semana para realizarem os seus pedidos, excetuando-se pedidos urgentes que, dado o seu carácter, devem ser atendidos o mais brevemente possível.

Se durante a preparação de determinado pedido, se verificar rutura de stock de algum produto deve colocar-se um autocolante vermelho, sinalética que adverte para essa situação.

2.6.2. Distribuição por reposição ou stock nivelados

Este tipo de distribuição pressupõe o acordo entre o farmacêutico hospitalar e o responsável pelo SC tendo em conta as necessidades e particularidades deste, estabelecendo-se um stock fixo de produtos. Estes são armazenados nos respetivos SC, em que a farmácia, de acordo com o seu consumo, os vai repondo, respeitando a periodicidade acordada entre os responsáveis. Na ULS Cova da Beira pode realizar-se a reposição de stocks no próprio SC, acedendo a um armário de armazenamento de medicamentos e produtos de saúde ou, em alguns serviços, carregando os carrinhos que contenham a medicação.

Os SC que possuem carros de troca são Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidente Vascular Cerebral (AVC), Unidade de Cirurgia de Ambulatório, Urgência Pediátrica e Obstétrica, Neonatologia e a Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). Por norma, cada SC possui apenas um carro, excetuando-se a Unidade de AVC e a Urgência com 2 carros de troca. Para a reposição do armário existente em cada SC, é necessário uma deslocação física do TSDT a esse armário, realizando a contagem dos produtos presentes com recurso a um *scanner*. Este equipamento contém informação do stock máximo do armário que estamos a verificar, calculando a quantidade de produtos necessária para que o stock pré-definido seja novamente atingido. Quando a contagem termina, o *scanner* envia um pedido para os SF que é posteriormente elaborado e reposto por um TSDT (10).

Tive oportunidade de assistir e realizar a reposição do carro da Urgência Obstétrica e da UCI e verificar as existências no armário de triagem da Urgência Geral.

2.6.3. Sistema semiautomático Pyxis™

O Pyxis™ é um armário informatizado semiautomático situado no SC, gerido pelos SF de forma centralizada permitindo ao farmacêutico ter um melhor controlo do circuito. Trata-se de um sistema automatizado que possui diversas gavetas com medicamentos registando as entradas e saídas destes, identificando os responsáveis por estes movimentos através do registo de dados biométricos. Este equipamento permite definir stock máximo e mínimo, bem como registar o prazo de validade mais curto presente em cada gaveta. Desta forma, os TSDT alocados à distribuição possuem a responsabilidade de repor semanalmente os stocks destes armários, nomeadamente na Urgência Geral e Pediátrica, Bloco Operatório e Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD). Os TSDT podem repor todos os medicamentos, excetuando-se os medicamentos considerados estupefacientes e psicotrópicos, que são repostos pelo farmacêutico responsável pelo setor de aquisição e logística.

Uma vez que estes sistemas são controlados a partir do armazém central dos SF, é possível listar o stock dos produtos que cada sistema contém, sendo possível recolher as faltas para reposição. Após a deslocação física ao Pyxis™, é necessário introduzir as credenciais do TSDT e a sua impressão digital para iniciar a reposição. Assim que cada produto é escolhido, o sistema abre a gaveta correspondente e o TSDT deve introduzir o número de unidades repostas e verificar o número de unidades já existentes, tentando respeitar a metodologia FEFO, o que nem sempre é possível. Este processo é repetido até que todos os medicamentos tenham sido repostos e os respetivos prazos de validade atualizados.

A cada trimestre é realizado o controlo de prazos de validade nestes sistemas, confrontando-os com o inserido informaticamente. Por outro lado, mensalmente, é retirada uma lista de produtos cujo prazo de validade esteja a terminar para que o farmacêutico responsável possa avaliar e, se necessário, realocar esses produtos para os SC que tenham mais rotatividade, havendo maior probabilidade de estes serem escoados.

Efetivamente, considero que este sistema informatizado permite um melhor controlo dos medicamentos usados em cada SC, sendo igualmente útil para os profissionais de saúde. Durante o meu estágio, tive oportunidade de auxiliar na reposição destes sistemas tanto com os TSDT e juntamente com o farmacêutico responsável.

2.7. Circuitos Especiais

No setor de aquisição e logística passam essencialmente dois circuitos especiais: psicotrópicos e estupefacientes e hemoderivados (não programados/não

calendarizados). Todos os movimentos e requisições de psicotrópicos e estupefacientes cujas substâncias ativas estão mencionadas nas tabelas I a II anexas ao Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro ou qualquer das substâncias referidas no n.º 1 do artigo 86.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro são registados num livro próprio (anexo X), exclusivo da Imprensa Nacional da Casa da Moeda, em que se registam os dados referentes ao medicamento usado bem como à respetiva prescrição. Sendo que a maioria dos SC possui um stock definido de MEP, este anexo é usado para registar a administração da medicação por parte da equipa de enfermagem, que identifica o doente com o seu processo clínico e quantidade de unidades utilizada. O farmacêutico analisa o pedido e fornece a quantidade necessária, registando-se os lotes dos medicamentos fornecidos bem como a identificação do farmacêutico e do AO que levanta a medicação. Todos estes registos são realizados em duplicado, sendo que o documento original é arquivado nos SF e o duplicado é enviado para o SC. Seguidamente, o farmacêutico responsável procede ao consumo informático destes medicamentos ao respetivo SC e solicita assinatura do diretor dos SF. O circuito dos MEP é completamente controlado pelo farmacêutico desde o fornecimento, reposição nos Pyxis™ à verificação periódica de stock.

Este setor distribui medicamentos hemoderivados, segundo o disposto no Despacho Conjunto n.º 1051/2000 de 30 de outubro, para os restantes SC, sempre que seja requisitado e desde que não configure um tratamento calendarizado. Assim, o impresso de prescrição contém a “Via Serviço” e a “Via Farmácia” que são enviados para os SF. Neste impresso, devem ser preenchidos os quadros A e B que identificam o médico prescriptor e o doente e a justificação clínica para realização de terapêutica, respetivamente. O farmacêutico fica responsável por validar a prescrição, conferindo a justificação clínica e a dose a administrar, preenchendo posteriormente o quadro C, referente ao registo de distribuição. Para isso, deve registar-se a quantidade fornecida, lote do medicamento, laboratório detentor de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e respetivo CAUL. Posteriormente, todos os medicamentos fornecidos são imputados informaticamente pelo farmacêutico responsável pela dispensa. A “Via Farmácia” fica arquivada nos SF, enquanto a “Via Serviço” é arquivada no respetivo SC requisitante.

Em ambos os circuitos especiais, todos os processos de registo permitem uma rastreabilidade da medicação dispensada e, portanto, tendo um maior controlo do uso da mesma.

3. Setor de Farmacotecnia

Este setor conta com dois farmacêuticos, um farmacêutico residente e um TSDT, sendo responsável por realizar preparações estéreis, medicamentos citotóxicos individualizados, bolsas de nutrição parentérica, preparações não estéreis e reembalagem de doses unitárias sólidas (10).

Para responder às necessidades da instituição, este setor contempla uma divisão que se destina a reembalagem de doses unitárias sólidas, um laboratório para a preparação de medicamentos manipulados não estéreis e dois sistemas modulares. Cada um destes é constituído por uma sala de preparação, uma antecâmara e uma sala limpa.

Ambas as salas limpas são equipadas com câmaras de fluxo laminar distintas, já que nestas se realizam diferentes tipos de preparações estéreis. Por um lado, a preparação de medicamentos citotóxicos tem lugar numa câmara de fluxo laminar vertical (CFLV) de classe II do tipo B, que protege o operador, a preparação e o ambiente. Por outro lado, outros manipulados estéreis como, por exemplo, as bolsas de nutrição parentérica são preparados numa câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), tendo em vista apenas a proteção da preparação uma vez que não representam perigo para o operador.

3.1. Preparação de medicamentos citotóxicos

Diariamente, as câmaras devem ser ligadas 30 minutos antes de qualquer manipulação, realizando-se o registo de temperatura e pressão destas após a estabilização dos sistemas (10,11). Esta tarefa foi-me delegada durante o meu estágio e posteriormente validada pelo TSDT ou farmacêutico. A temperatura deve estar sempre abaixo dos 25°C, enquanto os valores da pressão são variáveis conforme a câmara. Em ambas, a pressão da antecâmara deve estar compreendida entre 1-2mmH₂O. A sala de preparação onde se encontra a CFLV deve ser igual ou inferior a 0mmH₂O (pressão negativa ou nula), enquanto a pressão na sala de preparação da CFLH deve ser positiva (3-4mmH₂O) (10,11).

A preparação de medicamentos citotóxicos envolve várias etapas (10,11):

- 1) **Levantamento semanal de doentes:** Recolha dos doentes a realizar tratamento com medicamentos citotóxicos que necessitem de manipulação por parte do setor de farmacotecnia, tendo em vista a elaboração de uma lista com as preparações a realizar;

- 2) **Confirmação através da equipa de enfermagem do Hospital de Dia:** o setor de farmacotecnia está em constante contacto com o Hospital de Dia, o que permite uma gestão de tempo mais eficaz. A equipa de enfermagem informa sobre o estado físico e analítico do doente não só para que o médico prescriptor possa realizar a prescrição médica, mas também para que o setor possa ir preparando os tratamentos calendarizados;
- 3) **Validação da prescrição médica:** a prescrição médica, adaptada às análises clínicas do doente, é validada pelos farmacêuticos do setor considerando todos os dados do doente, o seu diagnóstico, número e dia do ciclo ou protocolo bem como a dose a administrar;
- 4) **Emissão da ficha de preparação e respetivo rótulo:** a ficha de preparação contém todas as informações relativas ao doente para uma identificação inequívoca, informações sobre o medicamento e a sua administração. Acompanhando a ficha de produção, cada medicamento necessita de um rótulo, realçando-se a cor fluorescente que se trata de um medicamento citotóxico;
- 5) **Recolha do material necessário:** o material necessário é recolhido e colocado num tabuleiro metálico, que é posteriormente transferido para a câmara após desinfeção através da pulverização de álcool etílico a 70° esterilizado. Os medicamentos usados são sempre debitados em cada doente através do respetivo lote aquando da ativação do protocolo, permitindo rastreabilidade em todos os momentos;
- 6) **Preparação do operador e manipulação:** enquanto se efetua a recolha do material necessário, o operador (farmacêutico ou TSDT) equipa-se adequadamente para esta tarefa. Assim, o manipulador deve primeiramente lavar e higienizar as mãos e colocar Equipamento de Proteção Individual (EPI), nomeadamente dois pares de luvas, cobre-pés, touca, máscara FFP2 e bata descartável esterilizada;
- 7) **Acondicionamento, rotulagem e envio da preparação:** Após a preparação, os medicamentos são enviados para o exterior da câmara, confirmando-se os rótulos e fichas de preparação. Mesmo já tendo o rótulo, é necessário colocar os pictogramas associados a cada fármaco (“citotóxico”, “irritante” e/ou “vesicante”) e acondicionar cada preparação, primeiramente num saco plástico transparente e depois no interior de um saco opaco de contenção de derrames, juntamente com o duplicado da ficha de preparação. Quando são reunidas algumas preparações na arca própria para o

transporte de medicamentos citotóxicos, o AO desloca-se ao respetivo SC para que estas sejam administradas.

Durante o meu estágio, fiquei responsável pela preparação do tabuleiro com o material necessário, completar os rótulos dos citotóxicos com os pictogramas, confirmar a ficha de preparação e o correto acondicionamento dos medicamentos preparados.

3.1.1. Tempo de preparação como indicador de qualidade

O tempo de preparação é usado como indicador de qualidade na preparação de medicamentos citotóxicos. Para essa finalidade, existe um impresso onde são registados o horário em que a equipa de enfermagem do Hospital de Dia confirma determinado doente e o horário em que o medicamento é entregue. No fim do dia, anota-se o número de preparações realizadas, o tempo médio de execução destas e a quantidade de preparações cujo tempo de preparação excedeu os 120 minutos. Mensalmente, tendo em conta os dados diários, calcula-se a percentagem de preparações que ultrapassaram o limite de 120 minutos, sendo que esta não deve exceder os 5%. Caso esse valor seja excedido, procede-se a uma avaliação das causas e implementação de medidas corretivas, se aplicável.

Diariamente, fui responsável pelo preenchimento deste formulário, calcular o tempo de cada preparação e respetiva média, além do seu arquivo.

3.1.2. Verificação dos cálculos elaborados pelo programa informático

O *software* utilizado pela ULS Cova da Beira permite calcular a dose necessária de medicamentos citotóxicos, facilitando e agilizando a validação das prescrições. Contudo, devido aos riscos associados a estes fármacos, o setor de farmacotecnia verifica manualmente a dose de substância ativa calculada automaticamente pelo sistema. Deste modo, realizam-se cálculos manuais de forma periódica, tendo em conta a área de superfície corporal do doente e, em alguns casos, outros fatores como peso, idade, sexo e *clearance* renal. Os resultados obtidos são comparados com os fornecidos pelo *software*, garantindo o seu rigor. Estes cálculos manuais são preferencialmente realizados para doentes que estão a iniciar o tratamento.

3.1.3. Seguimento Farmacoterapêutico e Consulta Farmacêutica

O seguimento farmacoterapêutico e a consulta farmacêutica são ferramentas muito importantes que permitem, entre outras, garantir a segurança do doente, através da identificação e prevenção de Problemas Relacionados com Medicamentos (PRM) e as

suas complicações, otimização da terapêutica e monitorizando a adesão ao tratamento. Estas demonstram que o farmacêutico hospitalar pode desempenhar um papel mais ativo e visível junto dos doentes.

No seguimento farmacoterapêutico são calculadas doses cumulativas de fármaco durante um determinado protocolo de quimioterapia, para que não se atinjam níveis tóxicos deste. Caso se detete algum doente próximo destes níveis, alerta-se o médico.

Por sua vez, a consulta farmacêutica permite uma avaliação mais abrangente do doente. Os doentes polimedicados, aqueles cujo tratamento contemple um medicamento de monitorização adicional ou através de referenciação médica são selecionados para consulta farmacêutica, pretendendo-se identificar interações graves e muito graves entre a medicação habitual destes com fármacos utilizados no protocolo de quimioterapia. Para isso, são consultados vários recursos como os critérios de *Beers* operacionalizados para a realidade portuguesa, *EU-7PIM list*, *STOPP/START* e bases de dados *online*. Além disso, a consulta pretende melhorar a literacia em saúde dos pacientes, alertando-os para possíveis efeitos indesejáveis e gerindo as suas expectativas, através da entrega de folhetos informativos sobre o tratamento que estão a realizar.

No âmbito desta atividade pude auxiliar na revisão de alguns folhetos informativos, adequando-os para uma linguagem mais simples e clara. Foi-me solicitado que investigasse a existência de anticorpos monoclonais com evidência de fotossensibilização, incluindo essas informações nos respetivos folhetos.

3.1.4. Derrame de citotóxicos

De forma a atuar rapidamente em caso de acidente envolvendo medicamentos citotóxicos, existem *kits* de contenção de derrames. A distribuição destes estojos têm em conta todos os locais por onde passam este tipo de medicamentos desde a receção, armazenamento, manipulação e até à sua administração.

Todos os *kits* contêm material de EPI, contentor rígido estanque para colocação de material cortante, compressas e resguardos absorventes, material de demarcação, pinça, saco de resíduos próprio, solução de irrigação de cloreto de sódio a 0,9% e detergente alcalino para neutralização de resíduos citotóxicos (3,10,11). Este material é acompanhado de indicações de como proceder em caso de derrame ou acidente com medicamentos citotóxicos bem como um documento de registo do seu uso.

Durante o meu estágio, não foi necessário recorrer a este estojo, no entanto, houve a substituição de alguns dos seus componentes uma vez que o prazo de validade expiraria em breve.

3.2. Preparação de formas farmacêuticas estéreis e bolsas de nutrição parentérica

O processo de preparação de formas farmacêuticas estéreis e bolsas de nutrição parentérica inicia-se, à semelhança da preparação dos medicamentos citotóxicos, com a prescrição médica e posterior validação por parte do farmacêutico. Apesar de ser sempre necessário rotular este tipo de preparações, a ficha de produção apenas é emitida para formas farmacêuticas estéreis já que as bolsas de nutrição parentérica são preparadas de acordo com as instruções fornecidas pelo próprio fabricante.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de preparar várias bolsas de nutrição parentérica, supervisionada por um TSDT e/ou farmacêutico. Estas bolsas são constituídas por três compartimentos de macronutrientes (glicose, aminoácidos e lípidos) selados entre si. Durante a preparação, o conteúdo dos compartimentos é misturado, através do rompimento destas zonas selantes, garantindo homogeneidade da preparação com agitação vigorosa. Estas podem ser aditivadas com outros elementos, para responder às necessidades de cada doente, tendo sempre em atenção possíveis incompatibilidades.

Outras formas farmacêuticas estéreis podem ser preparadas como, por exemplo, cefuroxima como tratamento profilático durante a realização de cirurgia a cataratas.

3.3. Controlo de qualidade

O controlo de qualidade é um procedimento transversal a todo setor de farmacotecnia. Existem essencialmente dois tipos de controlo de qualidade: validação microbiológica e controlo de qualidade das preparações realizadas (10,11).

A validação microbiológica permite verificar a presença e crescimento de microrganismos tanto no produto como no local de trabalho. Deste modo, testa-se o próprio operador, o produto bem como vários locais do espaço de trabalho. No controlo do espaço de trabalho são colhidas quinzenalmente amostras de superfície com recurso a duas zaragatoas (uma na câmara e outra fora desta) e mensalmente recolhe-se uma amostra nas paredes da sala limpa. Ainda quanto à avaliação do ambiente de trabalho, são recolhidas amostras de ar passivo em quatro placas em meio de gelose de sangue (quinzenalmente duas no interior da câmara e mensalmente duas na sala limpa, usando

uma delas como controlo). Quanto ao operador, quinzenalmente, são testadas as suas dedadas numa placa em meio de gelose de sangue.

O controlo semanal do produto, inserido na validação microbiológica, permite avaliar uma correta técnica de assepsia do manipulador, sendo este diferente consoante o tipo de preparação realizada. No que concerne aos medicamentos citotóxicos, são preparadas duas seringas com 2,5mL de cloreto de sódio a 0,9% com 2,5mL de água destilada para injetáveis, simulando as condições de preparação de medicamentos citotóxicos. Contrariamente, nas bolsas de nutrição parentérica é-lhes retirada uma alíquota de 5mL, que é enviada para análise. Quando são divulgados resultados negativos, a bolsa pode então ser enviada e administrada ao doente a que se destina.

O controlo de qualidade das preparações realizadas consiste na confirmação de ausência de fenómenos de precipitação, separação de fases e de partículas visíveis em suspensão bem como verificação da integridade física das embalagens.

3.4. Reembalagem de medicamentos orais sólidos

Os SF reembalam certos medicamentos para que estes possam ser distribuídos através do sistema de dose unitária e no setor de ambulatório (5). Assim, apenas faz sentido reembalar medicamentos orais sólidos que não estejam comercializados pela indústria farmacêutica nas doses prescritas ou medicamentos que sejam comercializados em embalagens múltiplas. O processo de reembalagem deve assegurar que o medicamento reembalado pode ser utilizado com segurança, garantindo o respeito pelos procedimentos estabelecidos e pelos parâmetros de controlo de qualidade (10).

Esta tarefa é realizada numa sala exclusivamente concebida para o efeito, equipada com dois equipamentos essenciais: a LITREA III® (máquina automática de reembalagem) e a MSAR. Nesta divisão estão demarcadas as áreas de deblistramento, fracionamento e zonas de conferência dos medicamentos reembalados. A LITREA III® é usada para comprimidos ou cápsulas inteiras cujas substâncias ativas não sejam consideradas citotóxicas ou para formas farmacêuticas orais sólidas fracionadas. Já a MSAR permite reembalar medicamentos fotossensíveis e formas farmacêuticas de fármacos citotóxicos, incluindo comprimidos fracionados.

O processo de reembalagem deve ser realizado um lote e uma substância ativa de cada vez, de modo a evitar contaminação cruzada. Ainda neste tópico, antes da utilização destes equipamentos, deve-se higienizar-se tanto quanto possível as zonas de trabalho com álcool etílico a 70°. Sempre que seja necessário o fracionamento de comprimidos, o

farmacêutico deve assegurar-se que os mesmos podem ser divididos sem que isso afete as suas propriedades farmacocinéticas, como alguns comprimidos ou cápsulas de libertação modificada. Em termos de rotulagem das frações reembaladas, estas devem ser identificadas com o respetivo pictograma (meios, terços ou quartos), associando-se as cores do semáforo consoante a dosagem reembalada, à semelhança do que acontece no armazenamento de medicamentos com várias dosagens no armazém principal.

Após desblisteramento, o prazo de validade do medicamento pode não ser igual ao indicado na cartonagem. Aquando da reembalagem por estes equipamentos, é atribuído um prazo de validade de 6 meses, excetuando quando a validade impressa na cartonagem original seja inferior, assumindo-se nesse caso a validade mais curta.

Na ULS Cova da Beira, a reembalagem é realizada por TSDT, sendo que o farmacêutico responsável pelo setor de farmacotecnia deve validar a reembalagem realizada. Foi-me dada oportunidade de validar o trabalho realizado pelo TSDT. A validação envolve a inspeção da integridade da manga, a contagem do número de unidades reembaladas e verificação do rótulo, garantindo que este possui todas as informações necessárias (nome da substância ativa, forma farmacêutica, dosagem, lote e validade tanto do medicamento original como do reembalado) (10).

3.5. Preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis

A preparação de fórmulas farmacêuticas não estéreis, comumente designados “medicamentos manipulados”, têm lugar num laboratório munido com material adequado para a realização destas. O material está organizado em armários identificados para “Uso externo” e “Uso Interno” e as matérias-primas estão organizadas de acordo com as suas incompatibilidades.

Os pedidos deste tipo de preparações podem ser calendarizáveis e urgentes, podendo ser requisitadas para um doente específico ou para um SC ou setor tendo em vista ter algum stock no local. Por outro lado, os medicamentos manipulados destinados para fins de diagnóstico devem ser solicitados até às 14h de forma a serem entregues no próprio dia. Caso contrário, são entregues no dia útil seguinte, salvo se se tratar de um pedido urgente que deve ser atendido o mais rapidamente possível.

A preparação destes medicamentos começa com a validação farmacêutica da prescrição médica, sendo que o TSDT procede à preparação. Para isso, é necessário emitir a ficha de preparação do medicamento manipulado, verificar a limpeza da área de trabalho e do material a usar bem como a calibração das balanças e confirmar os prazos de validade

das matérias-primas. Quando existe mais do que uma preparação devem executar-se primeiramente as de uso interno e posteriormente as de uso externo.

Aquando da preparação, seguem-se os passos indicados na ficha de preparação, começando por pesar as matérias-primas necessárias, anotando-se o respetivo valor na ficha de preparação. O único ensaio de verificação obrigatório é a avaliação das características organolépticas e no caso de soluções orais a medição do pH. No final, a preparação deve ser embalada e rotulada. O rótulo deve conter todas as informações que dizem respeito ao medicamento (forma farmacêutica, designação, dosagem, quantidade dispensada, composição, via de administração, posologia prescrita, lote, prazo de validade atribuído e data de preparação) e pictograma informativo sobre a sua toxicidade. O medicamento pode ter outras considerações especiais nomeadamente que se destina “Uso externo” (fundo vermelho) ou menção de armazenamento no frigorífico (“Guardar no frigorífico”).

Relativamente ao controlo microbiológico deste tipo de preparações, são enviadas mensalmente três amostras de medicamentos manipulados à empresa *Labfit*[®]. Assim, antes do embalamento da preparação, retira-se uma grama para um tubo de ensaio específico da empresa. Os resultados desta avaliação são enviados por *e-mail* e registados num documento próprio para rastreabilidade.

O papel do farmacêutico neste âmbito é de validação e supervisão, começando pela prescrição médica, matérias-primas usadas, verificando cálculos realizados, ensaios de verificação, rotulagem e condições de armazenamento, garantindo, em última instância, a conformidade dos medicamentos preparados.

Neste setor, tive oportunidade de realizar alguns medicamentos manipulados como suspensão de nistatina, solução aquosa de ácido tricloroacético a 50% e a 85%, xarope de hidrato de cloral 10%, xarope de prednisolona 5% e xarope de cafeína anidra.

4. Setor de Distribuição de Dose Unitária

O setor de distribuição de dose unitária foca-se na validação de prescrições médicas para doentes em regime de internamento, clarificação de dúvidas e produção de informação referentes à utilização de medicamentos em meio hospitalar a todos os profissionais de saúde da instituição e outras atividades no âmbito de Farmácia Clínica. Para esse fim, estão alocados três farmacêuticos que, juntamente, com uma equipa de TSDT desempenham estas funções.

4.1. Distribuição diária individual em dose unitária

A implementação da distribuição individual em dose unitária veio permitir ao farmacêutico o acesso à prescrição médica, sendo possível caracterizar um perfil farmacoterapêutico do doente. Deste modo, este profissional tem um papel mais interventivo através da prestação de cuidados farmacêuticos que não tem quando nos referimos, por exemplo, à distribuição de medicamentos através de reposição de stocks nivelados (12). Além de permitir um papel mais interventivo por parte do farmacêutico, este tipo de distribuição possui outras vantagens, entre as quais a redução do tempo de enfermagem em atividades relacionadas com a preparação da medicação, permitindo que estes profissionais estejam mais disponíveis para a prestação de cuidados ao doente (10,12).

Como o próprio nome indica, este sistema pretende responder diariamente às necessidades de cada utente em regime de internamento quanto aos medicamentos e outros produtos de saúde que necessitem por um período de 24 horas, fazendo-o de uma forma individualizada (10). O processo inicia-se com uma prescrição médica informatizada, contemplando o esquema terapêutico de cada doente. Posteriormente, os farmacêuticos alocados ao setor procedem a uma interpretação e validação da prescrição, procurando duplicações de fármacos, possíveis interações medicamentosas e alergias e confirmando as doses, via e frequência de administração de cada medicamento. Sempre que o farmacêutico ache pertinente deve contactar o médico prescriptor, a fim de esclarecer quaisquer dúvidas ou colocar as suas anotações no campo “Observações” no módulo da prescrição eletrónica.

Após a validação da prescrição pelos farmacêuticos, cabe aos TSDT gerar mapas de distribuição para cada SC e preparar a medicação. A medicação é colocada numa gaveta que identifica o doente com o seu nome completo, número do processo, SC e número da cama. Para evitar potenciais trocas de medicação devido à semelhança de nomes de utentes, é colocada uma etiqueta (“Nomes Idênticos”) que alerta para esse facto. Os medicamentos ou produtos de saúde que, pelas suas características não podem ser transportados dentro das gavetas, são identificados com os dados do paciente e colocados numa caixa.

A preparação da medicação individual diária é auxiliada por dois equipamentos: o KARDEX® e a LITREA III®. O KARDEX® é um sistema semiautomático que armazena grandes quantidades de medicamentos, auxiliando tanto na logística como na preparação de medicação nas gavetas de cada utente, diminuindo erros humanos neste processo. Este equipamento mostra ao operador onde o medicamento está localizado, as

unidades a retirar e informações referentes ao doente a que se destina nomeadamente nome completo e horário da toma daquele medicamento, já que as gavetas de cada doente se encontram divididas consoante o horário e condições de administração (pequeno-almoço, almoço, jantar e SOS). Terminando os produtos e medicamentos que constam no KARDEX®, os TSDT possuem uma lista de artigos fora deste sistema que ainda necessitam de colocar nas gavetas de cada doente. Por outro lado, o LITREA III®, já mencionado na secção 2.4., é usado de forma semelhante à explicitada anteriormente, colocando-se no rótulo a identificação do doente, número da cama e SC para além dos dados referentes ao medicamento (substância ativa, dose, lote e validade).

Os farmacêuticos hospitalares deste setor asseguram toda a medicação prescrita por via eletrónica até as 19h. Uma vez que os SF não laboram durante os fim de semanas, todas as sextas-feiras o serviço assegura medicação diária individual unitária para 72 horas (10). Os pedidos urgentes são respondidos o mais depressa possível e colocados na cassete do SC para o doente em questão ou são enviados através do sistema de vácuo.

4.2. Reconciliação Terapêutica

A reconciliação terapêutica é um procedimento através do qual são listados todos os medicamentos habituais de determinado doente comparando-os com os medicamentos prescritos em meio hospitalar (14,15). Estudos apontam que esta deveria ser efetuada em todas as transições entre níveis de cuidados (incluindo na alta hospitalar) e sempre que novos fármacos são introduzidos no esquema terapêutico (13,15). A reconciliação terapêutica permite detetar discrepâncias como possíveis omissões ou duplicações e outros PRM nomeadamente uso inadvertido de medicamentos, efeitos indesejáveis e até interações medicamentosas (16).

Esta foi uma das atividades às quais mais me dediquei neste setor dos SF. São selecionados doentes recentemente internados de alguns SC, consultando o seu historial clínico e episódios ou consultas hospitalares mais recentes de forma a obter uma lista de medicação habitual o mais recente e verídica quanto possível. A lista recolhida é então comparada à medicação prescrita ao doente no internamento. Regista-se qualquer alteração, suspensão e introdução de medicamentos, procedendo-se a uma apreciação inicial segundo os dados recolhidos para posterior avaliação junto da equipa médica. O trabalho que desenvolvi foi sempre verificado e validado pelo farmacêutico responsável, sendo partilhado com toda a equipa dos SF.

Idealmente, todos os doentes recém-internados deveriam ser avaliados relativamente a este aspeto, mas tal não se verifica por falta de recursos humanos, concretamente

farmacêuticos para desempenhar esta tarefa. No entanto, sempre que possível pretende-se acompanhar o uso medicamentos de monitorização adicional, doentes complexos ou polimedicados, sendo que a idade avançada não deve ser um critério absoluto.

4.3. Medicamentos administrados por sonda nasogástrica (SNG)

Diariamente é impressa uma lista dos doentes em regime de internamento que possuam observações na secção “Dieta”. Desses, é necessário sinalizar aqueles cuja dieta e consequentemente medicação estejam a ser administradas via SNG. Todos os princípios ativos formulados em formas farmacêuticas orais sólidas devem ser investigados relativamente à sua possível administração por esta via e respetivos cuidados e procedimentos a ter em caso afirmativo. Essas informações estão normalmente mencionadas no RCM ou poderá contactar-se a empresa detentora de AIM para as obter.

Deste modo, o farmacêutico deve colocar essa informação na secção de “Observações” para que tanto os médicos como os enfermeiros tenham conhecimento da possibilidade de administração de medicamentos através de SNG. Caso essa administração não seja possível, devem optar-se por outras alternativas como mudança da forma farmacêutica ou, em última instância, alteração de princípio ativo.

Durante o meu estágio, pude investigar alguns destes medicamentos tendo constatado que a maioria dos comprimidos de libertação modificada (dependendo da tecnologia de libertação) não podem ser pulverizados, pois há o risco de não libertarem a dose adequada de fármaco ou até mesmo de *dose-dumping*.

4.4. Farmacocinética

A farmacocinética é o ramo que estuda como parâmetros farmacodinâmicos e farmacocinéticos são influenciados pelos processos de absorção, distribuição e eliminação de cada indivíduo (17). Estes podem ser extremamente influenciados pela presença de doenças concomitantes no indivíduo e outros aspetos inerentes a este, como dados antropométricos (18). A farmacocinética clínica, como o próprio nome indica, aplica os princípios da farmacocinética ao uso clínico, com o objetivo de otimizar a eficácia do tratamento e prevenir efeitos adversos. Assim, realiza-se uma individualização do tratamento segundo determinadas características do doente, através do doseamento de concentrações séricas de fármaco (17,19).

No caso da ULS Cova da Beira, a farmacocinética clínica apenas é aplicada a algumas classes de antibióticos conhecidos pelo seu efeito de nefrotoxicidade, nomeadamente glicopeptídeos (vancomicina) e aminoglicosídeos (gentamicina e ampicilina). Este

processo inicia-se quando um médico solicita um pedido de monitorização de concentrações séricas de fármaco, sendo recolhidos dados do doente nomeadamente peso, altura e a taxa de filtração glomerular. O médico requisita doseamento sérico do fármaco junto do serviço de patologia clínica, para posterior interpretação por parte do farmacêutico.

Para determinar os parâmetros farmacocinéticos individuais, todos os dados referentes ao doente e à administração do fármaco devem ser introduzidos no programa *Abbott Base Pharmacokinetic System*[®]. Os parâmetros mais importantes e que devem ser sucessivamente registados em impresso próprio são o volume de distribuição, *clearance* do fármaco e *clearance* total, o tempo de semivida e concentração máxima e concentração mínima. Os valores previstos pelo *software* permitem ao farmacêutico analisar o perfil do doente, propondo alteração ou manutenção do regime posológico, justificando a sua decisão. Esta deve ser comunicada com o médico ou equipa de enfermagem, acordando o regime posológico imposto e avaliando a necessidade da continuidade da monitorização sérica de fármaco.

Sempre que estejam disponíveis novos resultados de análises clínicas e/ou de doseamento sérico, deve avaliar-se o estado geral do doente tendo em conta o seu diagnóstico, dando particular ênfase aos indicadores bioquímicos e analíticos que permitem avaliar a função renal e respostas inflamatórias do organismo já que estas informações podem influenciar na decisão de alteração de regime posológico.

4.5. Visitas médicas

No ULS Cova da Beira, existem visitas programadas em alguns SC. Estas são uma oportunidade de contribuição das diferentes classes profissionais, demonstrando o verdadeiro sentido de multidisciplinaridade tendo em vista um único objetivo: o doente.

Durante o meu estágio, tive oportunidade de preparar e estar presente nas visitas médicas da unidade de AVC, Gastroenterologia e serviços de Medicina Interna. Cada SC possui as suas particularidades, mas em todos se discute a importância de uma boa documentação do estado clínico do doente bem como a instituição de esquema terapêutico adequado. Nas visitas da unidade de AVC e Gastroenterologia avaliei o perfil farmacoterapêutico de cada doente internado bem como a sua evolução ao longo do tempo, o que foi possível acedendo ao seu processo e diário clínico. Desta análise, foram detetadas algumas interações medicamentosas importantes ou uma potencial correlação do uso de medicamentos com sintomas descritos pela equipa médica. Relativamente à visita médica de Medicina Interna, infelizmente, não se debateu nenhum doente em

concreto pelo que os SF funcionam como um órgão que divulga dados no que concerne ao uso de antibióticos que requerem uma justificação obrigatória dentro da unidade hospitalar.

4.6. Farmacovigilância ativa

A farmacovigilância é transversal a todos os setores dos SF, sendo que o reporte de RAM permite ajustar recomendações de uso dos medicamentos, contribuindo para uma maior segurança com a utilização destes no período pós-comercialização (3). É especialmente importante comunicar a ocorrência de eventos ao SNF de medicamentos dos quais ainda não se dispõe de dados robustos à sua segurança ou recentemente introduzidos no mercado.

Os SF devem definir a exequibilidade do reporte de RAM de acordo com a disponibilidade do serviço. Assim, elegeram-se critérios que identificam os fármacos em que é necessária atenção redobrada quanto ao reporte dessas ocorrências, nomeadamente o reporte de RAM que estas se considerem graves, raras e/ou inesperadas em qualquer medicamento e particularmente em medicamentos recentemente introduzidos no GFT (3,10). Durante o meu estágio, foram introduzidos no GFT argipressina e imipenem + cilastatina + relebactam, sendo que todos os efeitos adversos são registados num documento específico e posteriormente comunicados ao SNF, realçando os eventos mais graves ou não descritos.

Durante a minha presença no setor, apesar de não ter tido oportunidade de assistir a nenhuma recolha de dados para o reporte ao SNF, toda a documentação e respetivo processo foi-me apresentado.

4.7. Informação de medicamentos

A prestação de informações contribui para uma gestão racional dos medicamentos, permitindo o seu uso de uma forma segura, eficaz e económica. A disseminação de informação sobre o uso dos medicamentos e as suas particularidades e advertências mais recentes recai, também, nos farmacêuticos deste setor e podem ser colocadas em publicações através da *intranet* ou *newsletter* dos SF. Esta última, publicada quadrimestralmente, pretende também divulgar informações pertinentes a todos os profissionais de saúde, como alertas e circulares do INFARMED, publicação de boletins de farmacovigilância e outras notícias relevantes sobre o uso de medicamentos.

A consulta e solicitação de informação pode ser realizada diretamente aos SF sempre que existam dúvidas do seu uso. Todos os pedidos realizados diretamente aos farmacêuticos

deste setor são considerados urgentes e devem ser clarificados quanto aos seus objetivos principais e respondidos preferencialmente em 30 minutos. Para responder à questão colocada, os farmacêuticos devem consultar todas as fontes de informação fidedigna, elaborando, assim, uma resposta fundamentada. Realizada esta análise, responde-se à questão anexando a bibliografia de apoio.

Durante o meu estágio, houve um pedido de esclarecimento por parte da equipa médica de qual seria o tratamento mais adequado para o tratamento de encefalopatia de *Wernicke*. Perante esta questão foram consultados vários recursos bibliográficos, tanto física como informaticamente, tendo-se constatado que a maioria da literatura sugeria a administração parentérica de tiamina na dose de 500mg, três vezes ao dia durante, pelo menos, três dias.

5. Setor de Distribuição em Ambulatório

Este setor, ao qual estão afetos três farmacêuticos, engloba a dispensa de medicação gratuita em regime de ambulatório levando a uma maior cobertura e proximidade com os utentes. O seu acesso aos doentes é facilitado por se situar no piso 0, estando em funcionamento no hospital Pêro da Covilhã todos os dias da semana das 09h00 às 17h00 e no hospital do Fundão apenas às segundas e quintas-feiras das 10h00 às 13h00 e das 14h00 às 16h00. A sala do ambulatório permite, por um lado, um atendimento individualizado e, por outro, permite o armazenamento dos medicamentos e produtos de saúde. Portanto, nesta divisão encontra-se toda a medicação necessária para a dispensa neste setor, estando esta ordenada por DCI e por ordem crescente de dosagem e distribuída por vários armários, cofres e frigoríficos dependendo das suas condições de conservação e ainda pelo CONSIS®, um equipamento de dispensa automatizada.

5.1. Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório

A dispensa em regime de ambulatório consiste na dispensa gratuita de medicamentos principalmente a doentes provenientes da consulta externa, Hospital de Dia e após alta de internamento. Esta permite um maior controlo e vigilância de determinadas patologias, avaliando-se a adesão à terapêutica e efeitos adversos.

Neste âmbito, os SF existem três modalidades de dispensa no que diz respeito à sustentação legal. Algumas condições, como por exemplo doenças do foro oncológico e psiquiátrico ou após transplante renal ou cardíaco, possuem legislação específica que permite a estes doentes a dispensa de medicamentos essenciais para o seu tratamento de forma gratuita, efetuando-se assim uma **dispensa com suporte legal**. Contrariamente, a **dispensa sem suporte legal** em ambulatório permite a dispensa

gratuita de medicamentos para outras condições não contempladas na legislação portuguesa, tais como transplantação hepática, hipertensão pulmonar e medicamentos órfãos. Neste âmbito, os SF também podem dispensar medicamentos para outros diagnósticos mediante o comprovativo de insuficiência económica devidamente documentada e aprovada pelo Conselho de Administração. É possível ocorrer ainda **a dispensa gratuita de medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições**, nomeadamente de centros hospitalares públicos de referência ou centros privados certificados pela DGS.

Na primeira dispensa, deve ser o próprio utente a levantar a medicação pois é-lhe fornecido um folheto informativo que integra numa linguagem clara, simples e de fácil entendimento que inclui informações sobre as indicações terapêuticas do medicamento, posologia, informações relativamente ao esquecimento de alguma toma e efeitos secundários mais frequentes (3). Alguma desta informação é reforçada verbalmente, mas sempre com a indicação de que o folheto também contém a informação fornecida. É pedido ao doente que assine um termo de responsabilidade, conforme se responsabiliza pela medicação dispensada, reconhecendo a sua forma de conservação. Além disso, caso o custo da terapêutica exceda os 200 euros, o doente é alertado para o seu elevado custo e importância da sua correta utilização, armazenamento e *compliance*.

Nas dispensas seguintes, os farmacêuticos alocados a este setor devem registar efeitos adversos relatados pelo doente e monitorizar a adesão à terapêutica. Esta monitorização torna-se ainda mais relevante nos doentes que padecem de patologias crónicas e cuja terapêutica instituída representa um elevado encargo financeiro para a instituição. Esta tarefa pode, por vezes, demonstrar-se mais difícil já que o utente pode fazer-se representar pelo seu cuidador ou familiar.

Na dispensa em regime de ambulatório, é possível dispensar medicação para, no máximo, três meses, sendo que é necessário avaliar o stock disponível bem como a existência de outros utentes a realizar o mesmo tratamento. Normalmente, os farmacêuticos deste setor dispensam medicação até à data da próxima consulta, já que esta pode ser decisiva para a manutenção da terapêutica do utente dependendo das suas queixas, resultados de análises laboratoriais ou características da própria patologia. Na eventualidade da consulta ser desmarcada e independentemente da validade da prescrição médica os SF continuam a assegurar a medicação destes doentes. É muito importante reforçar esta informação junto dos utentes, principalmente aqueles em que a adesão terapêutica é crucial para evitar a progressão da doença.

5.2. Seguimento Farmacoterapêutico

O seguimento farmacoterapêutico permite uma maior vigilância da *compliance* por parte dos doentes com o objetivo de resolver possíveis PRM. Este é realizado principalmente em patologias em que a adesão à terapêutica é muito importante para retardar o avanço da doença ou fármacos que requerem monitorização adicional, margem terapêutica estreita ou que pela sua inovação são bastante dispendiosos ao Estado.

Durante o meu estágio, estive responsável por auxiliar no seguimento farmacoterapêutico. Este processo inicia-se com a conferência do dia da dispensa e quantidade cedida, através da consulta do processo clínico do doente. Posteriormente, e tendo em conta dispensas anteriores, calcula-se a data em que presumivelmente o doente se irá dirigir aos SF para uma nova dispensa. No documento informático elaborado pelos SF, existe um código de cores para que seja visualmente mais fácil de detetar os doentes que virão levantar a sua medicação futuramente bem como os doentes que já deveriam ter levantado a sua medicação.

Sempre que um novo doente inicie ou cesse tratamento é de extrema importância que essas observações sejam incluídas no documento de seguimento farmacoterapêutico.

5.3. Consulta Farmacêutica

A consulta farmacêutica, prevista no Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar, abrange doentes encaminhados de várias especialidades que iniciam terapêutica oral ou injetável em regime de autoadministração. Numa primeira consulta, o farmacêutico deve recolher toda a medicação habitual do doente, verificando-se interações entre a medicação concomitante e a terapêutica dispensada em regime de ambulatório. Assim, procede-se à reconciliação terapêutica consultando os critérios de *Beers* operacionalizados para Portugal, a *EU-7PIM list* e outros recursos adequados, registando-se sugestões se assim as existirem. Já na segunda consulta, realiza-se uma farmacovigilância ativa com monitorização das RAMs reportadas pelo utente e a avaliação de adesão à terapêutica.

As consultas farmacêuticas têm uma determinada periodicidade para doentes que realizem tratamentos com fármacos recentemente introduzidos, quimioterapia oral e medicamentos biológicos e/ou doentes que possuam comorbilidades significativas. Quando os doentes se encontram a fazer o tratamento de forma prolongada e sem intercorrências são propostos para alta da consulta farmacêutica, sendo que podem ser reintroduzidos sempre que necessário.

Neste âmbito, durante o meu estágio, uma doente relatou prurido intenso durante a consulta médica, sendo que o clínico que a acompanhava sugeriu a doente para a consulta farmacêutica, onde pude auxiliar realizando a sua reconciliação terapêutica. Após um estudo da sua medicação habitual, foi detetado que alguns dos seus medicamentos habituais tinham no respetivo RCM prurido como efeito adverso, sendo que se observou que a venlafaxina tinha este efeito com uma frequência reportada de 1/100 (frequente). Apesar de não ter sido possível estabelecer uma relação de causalidade certa entre o aparecimento de prurido com a toma de venlafaxina, provavelmente tratou-se de fatores multifatoriais incluindo o uso de vários medicamentos com este efeito adverso reportado, aumentando a probabilidade deste evento.

5.4. Preparação da medicação para os hospitais de dia

Durante o meu estágio, pude realizar a preparação da medicação para os hospitais de dia que a instituição possui de momento: psiquiatria (na vertente de visita domiciliária) e hospital de dia (doenças oncológicas). Para ambos os serviços é emitida uma lista de doentes agendados e respetiva medicação necessária.

Para conseguir preparar a medicação pretendida, seguia a listagem que me era fornecida, começando por consultar o processo do doente e a sua prescrição médica. Comparando a lista com os medicamentos a recolher e a respetiva dosagem para determinado utente, imputava a saída do número de unidades necessária, confirmando o lote. Este procedimento é realizado para todos os doentes da lista, colocando os produtos numa caixa identificada para o serviço a que se destina.

No fim deste processo, o farmacêutico responsável conferia todos os movimentos e a medicação colocada na caixa destinada a cada doente, efetuando-se alguma correção se necessário. É de notar que, apesar de todos os produtos irem juntos na mesma caixa para o SC, todos os medicamentos estão devidamente identificados com o nome do doente e o seu número de processo, DCI do fármaco e a sua dose para evitar a ocorrência de erros de administração.

No caso particular do serviço de psiquiatria, uma vez que se trata de uma visita domiciliária em que os doentes não têm possibilidade de se deslocar ao hospital, os farmacêuticos deste setor necessitam da colaboração dos enfermeiros a fim de saber a adesão do doente, gerindo, assim, a quantidade de unidades de determinado medicamento a enviar na próxima visita.

5.5. Circuito de Hemoderivados (Calendarizados/Programados)

O setor de ambulatório é responsável por parte do circuito especial de medicamentos hemoderivados, isto é, neste setor são dispensados medicamentos hemoderivados a doentes que, pela natureza da sua patologia, requerem administrações regulares deste tipo de medicamentos.

Os cuidados a ter com a prescrição destes medicamentos é semelhante ao anteriormente explicitado acerca deste circuito no que concerne a tratamentos não programados, ou seja, aqueles que são solicitados através do setor de aquisição e logística. Neste setor, pode realizar a imputação do consumo do medicamento ao próprio doente, preenchendo os campos necessários referentes ao episódio, medicamento e médico prescriptor. No final, é gerado um código de identificação da saída do medicamento, que se anota no impresso, após preencher o campo C. Posteriormente, todas as minhas intervenções neste circuito eram verificadas pelo farmacêutico responsável e realizadas as devidas correções se necessário.

6. Setor de Ensaio Clínicos

Nos SF existe uma sala destinada exclusivamente para todas as tarefas que um ensaio clínico acarreta, contando com seis farmacêuticos que partilham responsabilidades. Nesta divisão podemos encontrar alguns armários onde se armazenam medicação de ensaios clínicos, incluindo aquela que é devolvida pelos participantes, além de toda a documentação necessária referente aos ensaios atualmente a decorrer. Na ULS Cova da Beira apenas se realizam ensaios clínicos de fase III, sendo os respetivos registos guardados durante 15 anos.

Foi-me explicado que inicialmente é necessário uma reunião inicial com o promotor e os farmacêuticos afetos a esta atividade de investigação clínica e sempre que chega algum medicamento experimental que este é acompanhado de um equipamento que regista a temperatura desde o seu envio.

Apesar de não ter assistido a nenhuma dispensa de medicamentos experimentais, os quatro ensaios clínicos randomizados a decorrer atualmente são da área de cardiologia e hematologia, os quais pretendem comprovar eficácia em novas indicações terapêuticas e/ou comparar eficácia e ganhos económicos de potenciais medicamentos com os fármacos de primeira linha para determinada patologia.

7. Análise SWOT

Tabela 2. Análise SWOT referente a Farmácia Hospitalar

Setor de Aquisição e Logística

Pontos fortes	Pontos fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Produção de informação sobre medicamentos • Comunicação constante com os SC • Multidisciplinaridade intra e inter-serviços 	<ul style="list-style-type: none"> • Escassos conhecimentos de gestão e de procedimentos hospitalares • Em distribuições mais tradicionais, o farmacêutico perde, em parte, a sua supervisão sob o fornecimento de medicamentos e produtos de saúde, funcionando os SF como mero fornecedor destes produtos

Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Desburocratização do circuito de MEP e hemoderivados, informatizando estes circuitos • Melhorar conhecimentos sobre medicamentos derivados do plasma 	<ul style="list-style-type: none"> • Alta dependência de sistemas informáticos para a realização de tarefas quotidianas

Setor de Farmacotecnia

Pontos fortes	Pontos fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Comunicação constante com o Hospital de Dia, coordenando e gerindo o volume de trabalho • Existência de seguimento farmacoterapêutico dos doentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Pouco espaço para tanto volume de trabalho • Todas as preparações, incluindo medicamentos manipulados, são realizados por TSDT sendo o papel do farmacêutico meramente de supervisão

Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Consulta farmacêutica, com produção de informação sobre os medicamentos através da entrega de folhetos informativos • Deslocação periódica do farmacêutico ao Hospital de Dia para realização de consulta farmacêutica 	<ul style="list-style-type: none"> • Ter apenas um exemplar de cada equipamento, já que caso haja uma avaria não existe alternativa

Setor de Distribuição de Dose Unitária

Pontos fortes	Pontos fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Coordenação com os TSDT • Reconciliação terapêutica no momento da admissão ao internamento 	<ul style="list-style-type: none"> • Poucos recursos humanos para a validação de bastantes doentes internados • Visitas médicas em apenas alguns SC

Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Reconciliação terapêutica em todos os doentes ou, pelo menos, os mais críticos, sendo necessário a definição de critérios de elegibilidade mais rigorosos 	<ul style="list-style-type: none"> • Visita médica de medicina interna esporádica e superficial sem inclusão dos farmacêuticos na discussão dos cuidados do doente

Setor de Distribuição em Ambulatório

Pontos fortes	Pontos fracos
<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento direto dos doentes • Divisão do circuito especial de hemoderivados de forma lógica, permitindo responder mais adequadamente e rapidamente às 	<ul style="list-style-type: none"> • Espaço físico diminuto para a quantidade de utentes que a instituição serve

necessidades destes doentes	
<ul style="list-style-type: none"> • Revisão e estudo de bastantes princípios ativos de índole biológica 	
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> • Realização de consulta farmacêutica diretamente no hospital de dia, nos estabelecimentos prisionais ou até mesmo no domicílio do doente (valência de psiquiatria) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rutura de medicamentos pode pôr em risco a continuidade da terapêutica dos doentes • Por vezes é difícil obter informação para efeitos de farmacovigilância, uma vez que o doente se faz representar por um familiar ou cuidador

8. Referências Bibliográficas

1. Serviços Farmacêuticos, Unidade Local de Saúde Cova da Beira. Disponível em: <https://www.chcbeira.min-saude.pt/servicos-clinicos/servicos-farmaceuticos/>
2. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Material de Penso com Ação Terapêutica. 2012
3. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar. 2018
4. Estêvão, David Luís. Gestão Racional da Aquisição de Medicamentos e Outros Produtos Farmacêuticos na Farmácia Hospitalar. 2013. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.1/7043>
5. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I. Versão Consolidada.
6. INFARMED. Autorização de Utilização Excepcional (AUE) [Internet]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/autorizacao-de-utilizacao-especial>
7. Guerreiro, Maria Inês da Costa Cavaco. O papel das autorizações de utilização excepcionais no acesso precoce a medicamentos inovadores de uso humano em Portugal - enquadramento legal e regulamentar e contexto atual. 2018. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/O_papel_das_AUEs_no_acesso_precoce_a_medicamentos_inovadores_de_uso_humano_em_Portugal_final.pdf
8. Associação Portuguesa de Verificação de Medicamentos. Dispositivos de Segurança [Internet]. Disponível em: <https://mvoportugal.pt/pt/dispositivos-de-seguranca>
9. DGS. Norma 020/2014. Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes [Internet]. Disponível em: https://www.spp.pt/UserFiles/file/EVIDENCIAS%20EM%20PEDIATRIA/1.NORMA%202014_ACT.DEZ2015.pdf
10. Ministério da Saúde. Manual de Farmácia Hospitalar. 2005

11. Ordem dos Farmacêuticos. Manual de preparação de citotóxicos. 2013
12. Simão, Ema Alexandra Roberto. Distribuição em ambiente hospitalar – Da distribuição clássica aos novos sistemas de distribuição mecânicos. 2016 [Internet]. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/12383/1/Sim%C3%A3o%2C%20Ema%20Alexandra%20Roberto.pdf>
13. Barnsteiner, J. H. *Medication Reconciliation* (2019), *Agency for Healthcare Research and Quality* [Internet]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2648/>
14. Silva, Dias, P., Alves, C., José Feio, Lavrador, M., Oliveira, J., Figueiredo, I. V., Rocha, M. J., & Margarida Castel-Branco. (2022). Reconciliação Terapêutica na Admissão de um Serviço de Medicina Interna: Estudo-Piloto (2022) *Acta Médica Portuguesa*, 35(9), 701–702. Disponível em: <https://doi.org/10.20344/amp.18348>
15. Direção Geral da Saúde. Norma n.º 018/2016 de 30 de dezembro – Reconciliação da medicação
16. *Agency for Healthcare Research and Quality. Medication Reconciliation* (2019) [Internet]. Disponível em: <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-reconciliation>
17. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas em Farmacocinética Clínica. 2021
18. *Overview of pharmacokinetics*. MSD Manual Professional Edition, 2022 [Internet]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/professional/clinical-pharmacology/pharmacokinetics/overview-of-pharmacokinetics>
19. *Pharmacokinetics - an overview*. *ScienceDirect Topics*. (n.d.) [Internet]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/pharmacokinetics>

Capítulo 3 – Farmácia Comunitária

1. Introdução

Desde o dia 1 de abril até ao dia 21 de junho de 2024, tive oportunidade de realizar meu estágio curricular na área de Farmácia Comunitária na Farmácia Sant’Ana, na Covilhã, sob orientação da Dr.^a Carolina Goulão, farmacêutica substituta, e da Dr.^a Paula Bártolo, diretora técnica, e com o auxílio da restante equipa. Este revelou-se um período de grande aprendizagem com o recordar de conhecimentos e desenvolvimento de competências enquanto futura farmacêutica.

De facto, a farmácia comunitária deixou de ser o estabelecimento de saúde ao qual os utentes se dirigem apenas para a dispensa da sua medicação. Cada vez mais, a população identifica o farmacêutico como o profissional de saúde qualificado e capaz de responder às suas questões, poupando recursos no SNS. O farmacêutico comunitário tem aprimorado as suas aptidões para esclarecer as dúvidas da população, alertar para comportamentos de risco bem como implementação de medidas para as mais variadíssimas situações, promovendo também a literacia para a saúde, o que só é possível por ter uma posição privilegiada e próxima das pessoas (1). Assim, a farmácia comunitária integra-se cada vez mais como um promotor da saúde pública, sendo Portugal um dos países da Europa pioneiro na quantidade e qualidade de serviços prestados à comunidade através da farmácia comunitária (2).

2. Organização da Farmácia

2.1. Localização e Horário de funcionamento

A farmácia Sant’Ana faz parte do centro comercial “Covilhã Shopping”, apesar de fisicamente distanciada dos restantes estabelecimentos presentes neste espaço. Assim, a farmácia pertence à freguesia da Boidobra estando próxima da ULS da Cova da Beira e de algumas clínicas situadas na Alameda Pêro da Covilhã.

Encontra-se aberta ao público todos os dias do ano, excetuando dia 25 de dezembro e 1 de janeiro. Durante os dias de semana, a farmácia encontra-se aberta das 9h até às 22h e ao fim de semana das 9h até às 21h. Uma vez por semana, de acordo com o artigo 11º do Decreto-Lei n.º 53/2007 de 8 de março, alterado pelo Decreto-Lei n.º 17/2012 de 1 de agosto bem como a escala de turnos de serviço do município da Covilhã aprovada pela ARS Centro e a Associação Nacional das Farmácias (ANF), a farmácia cumpre o turno de serviço permanente, pelo que se mantém em funcionamento desde a hora de abertura até à hora de encerramento do dia seguinte (3,4). O horário de funcionamento, incluindo

os turnos de serviço permanente, podem ser consultados no exterior da farmácia, tal como consta no regime jurídico das farmácias de oficina (5).

2.2. Espaço físico da farmácia

2.2.1. Espaço exterior

O estabelecimento é facilmente reconhecido uma vez que possui letreiro com a designação da farmácia bem como a palavra “farmácia” e o símbolo “cruz verde”, ambos mandatórios (5). Também em local visível para os utentes, encontra-se o nome da diretora técnica, os serviços farmacêuticos prestados e respetivos preços bem como a menção de existência do livro de reclamações. Adicionalmente, a farmácia possui rampas no passeio exterior bem como duas entradas, sendo uma delas diretamente do exterior e outra ligada ao interior do centro comercial com portas automáticas, facilitando a acessibilidade de todas as pessoas independentemente da presença de algum nível de limitação física.

2.2.2. Espaço interior

Piso 0

Neste piso existem 4 áreas fundamentais para um cómodo funcionamento da farmácia: área de atendimento ao público, gabinete de atendimento personalizado (GAP), área de receção e conferência de encomendas e o laboratório.

A zona destinada ao atendimento ao público tem reservado para o efeito 4 balcões dispostos numa fila horizontal e separados entre si, o que permite um atendimento mais individualizado e reservado tanto quanto possível. Em todos os balcões, existe ainda um acrílico que separa fisicamente o utente do colaborador que presta o atendimento. Em cada um destes, existem todos os equipamentos e ferramentas necessárias para um atendimento fluído, nomeadamente computador, incorporando o sistema *Sifarma*[®], ao qual está conectado o leitor ótico, impressora e leitor de cartão de cidadão. As gavetas de cada móvel, destinam-se à arrumação e organização de documentação, como arquivo de receitas manuais, folhetos informativos para entrega ao utente ou de carácter científico para os colaboradores, amostras, revistas, entre outros recursos.

Esta área de atendimento do público abrange ainda uma zona de expositores e móveis acessíveis aos utentes com diversos artigos de dermocosmética, dispositivos médicos e outros produtos de venda livre. Dentro desta zona de acesso facilitado, existem duas gôndolas para a exposição de determinados artigos, consoante, por exemplo, a existência de campanhas promocionais, a sazonalidade e/ou destaque a determinado conjunto de produtos ou de alguma marca específica.

Por trás da fila de balcões, apenas acessíveis visualmente aos utentes, existem prateleiras com suplementos alimentares, dispositivos médicos e MNSRM organizados por afeção/problema de saúde. Por baixo destas, encontram-se armários fechados onde se armazenam, principalmente, dispositivos médicos, suplementos alimentares, MNSRM e outros MSR e MNSRM-EF que por se tratar de, por exemplo, tratamentos tópicos (cremes, pomadas e emulsões cutâneas) e formas farmacêuticas de maiores dimensões (xaropes, preparações extemporâneas ou soluções cutâneas) são arrumados nestes locais para uma maior comodidade e facilidade de acesso.

É de notar que na zona de atendimento ao público cada utente deve tirar uma senha e aguardar a respetiva vez, de modo que o ambiente se mantenha calmo, ordenado e organizado. No equipamento tira-senhas, encontra-se ainda álcool-gel para a desinfeção e higienização das mãos bem como informação relativamente aos preços dos serviços prestados.

O GAP é um espaço que permite realizar um atendimento mais reservado, caso seja desejo do utente, ou para realizar outros serviços de apoio à comunidade oferecidos pela farmácia, entre os quais administração de injetáveis e vacinas, tratamento de feridas e consultas de aconselhamento nutricional. Como adjuvante ao GAP, encontra-se na área de atendimento, um equipamento automatizado que permite a medição da pressão arterial e frequência cardíaca, valores antropométricos, incluindo IMC. Assim, quando o utente menciona que gostaria de avaliar algum destes componentes passa primeiramente por este equipamento, com a supervisão de um colaborador para garantir que as medições do aparelho são fidedignas.

O laboratório de farmacotecnia, um espaço fora do alcance dos utentes, é o local reservado para, principalmente, a preparação de medicamentos manipulados bem como de preparações extemporâneas. O laboratório da farmácia Sant'Ana respeita o imposto por legislação relativamente às boas práticas na preparação de medicamentos manipulados e material mínimo obrigatório (6,7). Neste espaço, existem duas bancadas de fácil limpeza, arrumação de material de laboratório e matérias-primas de acordo com as suas incompatibilidades, assim como lavatório e exaustor. O arquivo de documentação científica, fichas de preparação e fichas de movimentação de matérias-primas e respetivos boletins de análise, entre outros documentos, constam no laboratório devidamente organizados em pastas identificadas. Este local é ainda usado para armazenar produtos e artigos que pelas suas dimensões ou características são colocados neste local, tais como material clínico destinado à ostomia, seringas, soro fisiológico e ainda reservas faturadas. Embora, de facto, não seja ideal armazenar estes produtos no

laboratório, a arrumação e organização dos mesmos não compromete os restantes recursos e preparações do laboratório, uma vez que estão fisicamente separados dos materiais exclusivos para preparação de formulações.

A área de receção e conferência de encomendas é equipada com um computador, ao qual está ligado um leitor ótico, telemóvel, telefone fixo e impressora de etiquetas.

Superiormente à bancada onde está situado o computador, encontramos *dossiers* com documentação referente a todo o processo de receção e conferência de encomendas, nomeadamente notas de devoluções de produtos, faturas, notas de crédito, notas de encomenda e informação referente a fornecedores e armazenistas.

Este espaço é ainda usado para o armazenamento primário dos MSRM, não só para serem arrumados após a receção das encomendas como para uma melhor acessibilidade aquando do atendimento. Para o efeito, existe um módulo compacto de gavetas com quatro colunas, sendo que a sua arrumação começa por ordem alfabética de substância ativa ou, em alguns casos, nomes comerciais (como é o caso dos anticoncepcionais orais). Para medicamentos que necessitem de refrigeração, isto é, que necessitem de ser armazenados entre os dois e os oito graus Celsius, existe um frigorífico também organizado por forma farmacêutica e/ou afeção a que se destina. O frigorífico é munido de um alarme constante que é ativado quando a temperatura no interior do frigorífico sai da amplitude pretendida. Ainda nesta divisão, encontramos um móvel destinado à arrumação de produtos cujo prazo de validade se encontra próximo e, portanto, passíveis de devolução futuramente.

Piso 1

Este piso destina-se exclusivamente aos colaboradores da farmácia e funciona principalmente como armazém secundário, bem como adjuvante de logística e tarefas burocráticas.

O armazém serve como auxílio de arrumação à maioria do stock já que os produtos excedentes que não têm lugar no piso o são transferidos para este local. Os diferentes produtos estão armazenados em estantes e armários consoante o seu destino, ou seja, os MSRM estão organizados por ordem alfabética de DCI ou nome comercial enquanto as restantes categorias (dermocosmética, produtos de puericultura, material ortopédico, MNSRM e MSRM de aplicação tópica) se encontram em expositores e prateleiras próprias para uma melhor separação. Os estupefacientes e psicotrópicos, colírios, injetáveis e inaladores e pressurizados, pela sua forma farmacêutica, modo de aplicação

e substâncias ativas, encontram-se num módulo de gavetas compactas, ordenados por ordem alfabética de nome comercial, à exceção dos estupefacientes (ordenados por DCI), que se encontram segregados, mas não identificados por questão de segurança.

A sala de reuniões destina-se principalmente para a realização de formações e outras tarefas de cariz burocrático e de arquivo, pois existem pastas identificadas com documentos cujo armazenamento é obrigatório durante um determinado período de tempo, de acordo com a legislação.

Neste piso, encontramos ainda o gabinete da direção técnica centrado no que concerne, sobretudo, à gestão e contabilidade da farmácia, possuindo arquivo de todos os documentos mais recentes de carácter legislativo, burocrático, faturação e qualidade interna. Este espaço é usado também para a realização de reuniões comerciais com fornecedores, representantes e delegados de informação médica.

Transversalmente a ambos os pisos, as condições de temperatura são registadas periodicamente durante o horário laboral da farmácia para garantir as condições ideais de armazenamento dos produtos de saúde.

2.3. Recursos Humanos

O quadro técnico da farmácia contempla seis farmacêuticos, dos quais uma é a Diretora Técnica e dois são farmacêuticos substitutos. Fazem ainda parte do quadro duas técnicas de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia. A farmácia conta ainda com outros profissionais que, embora não pertençam ao quadro técnico, auxiliam no funcionamento da mesma. Deste modo, a farmácia obedece à obrigatoriedade imposta pela legislação de possuir, no mínimo, 2 farmacêuticos bem como à premissa de que esta classe profissional deve constituir a maioria da equipa, embora este último requisito não seja obrigatório (5). Todos os elementos da farmácia são facilmente identificados pelos utentes, uma vez que vestem bata branca e usam o cartão de identificação com o nome e respetivo título profissional, estando de acordo com as Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Comunitária (8).

Em adição às funções de cada uma das classes profissionais, cada um dos elementos é responsável por determinadas áreas ou tarefas a realizar dentro da farmácia, as quais são rotatórias e definidas tendo em conta os conhecimentos técnicos e científicos de cada classe profissional. Estas funções, publicadas em organograma, são afixadas na zona de aprovisionamento, sempre disponível para consulta dos colaboradores.

2.3.1. Direção técnica

No caso da farmácia Sant'Ana, a diretora técnica detém a propriedade da farmácia. Assim, compete à Dr.^a Paula Bártolo, entre outras funções, assumir responsabilidade pelos atos farmacêuticos praticados na farmácia, assegurar e promover o uso racional do medicamento, bem como certificar o cumprimento das regras deontológicas da atividade farmacêutica (5).

Como referido anteriormente, existem dois farmacêuticos substitutos, devidamente registados no INFARMED com tal, e que, portanto, poderão auxiliar no cumprimento das funções da diretora técnica (5).

2.4. Associação Nacional das Farmácias

A farmácia Sant'Ana é associada da Associação Nacional de Farmácias (ANF). Esta associação tem como objetivo a melhoria contínua dos serviços oferecidos pelas farmácias associadas, o que permite um claro crescimento em termos de qualidade e credibilidade das farmácias comunitárias face a outros estabelecimento como parafarmácias ou grandes superfícies comerciais. A filosofia da ANF centra-se cada vez mais no cidadão/utente que se dirige à farmácia, de forma a corresponder com as suas expectativas e necessidades. Assim, a promoção da saúde, a implementação de medidas preventivas e o aconselhamento são aspetos que devem ser trabalhados pelos afiliados, pelo que a ANF desenvolve ferramentas ao nível da gestão, formação interna, *marketing* e comercial para fomentar a imagem de confiança e reputação.

Assim, as farmácias-membro são os alicerces da Rede das Farmácias Portuguesas, que permitem aos utentes beneficiar de ofertas exclusivas. Um dos instrumentos mais visíveis é o “Programa Saúde”, em que os utentes poderão acumular pontos e possivelmente descontar ou trocar por produtos gratuitamente, mediante a adesão ao Cartão Saúde. Efetivamente, pode constatar que os utentes da Farmácia Sant'Ana consideram este programa vantajoso, tendo o seu cartão associado à respetiva ficha de utente. Todas estas medidas fornecidas através desta associação permitem uma “fidelização” dos utentes às farmácias aderentes, impulsionando a modernização dos associados e o papel fundamental das farmácias comunitárias na sociedade atual (9).

2.5. Grupo maisfarmácia

Fundado em 2011, o grupo maisfarmácia surgiu numa tentativa de dar resposta a um período de crise económica. Assim, o grupo pretende criar condições comerciais mais favoráveis às farmácias aderentes, rentabilizando o seu potencial. Centra-se, ainda, na implementação de medidas de melhoria contínua, prestação de serviços e formações aos

associados (10). Desta forma, para usufruir destes serviços, a farmácia deve atingir os objetivos delineados pelo grupo, os quais são verificados semanalmente e revistos mensalmente.

2.6. Reunião Kaizen

O conceito *Kaizen*, de origem japonesa, refere-se ao conjunto de atividades que levam à melhoria contínua envolvendo todos os colaboradores de uma dada empresa. Esta ideologia assenta em cinco princípios fundamentais que pretendem identificar necessidades, eliminar erros, implementar medidas efetivas e eficazes, apresentar e melhorar dados de *performance* e encorajar os colaboradores para um objetivo comum (11). Deste modo, este sistema foi implementado na farmácia através da realização de reuniões céleres com o maior número possível de colaboradores para que possam ser discutidos pontos importantes tais como, por exemplo, a apresentação de novos produtos, a discussão de medidas preventivas e corretivas e novos procedimentos internos. Assim, toda a informação discutida e relevante é apresentada a toda a equipa levando ao aperfeiçoamento do trabalho desenvolvido.

2.7. Recursos informáticos e equipamentos

Um dos principais *softwares* que suportam a atividade farmacêutica na Farmácia Comunitária é o *Sifarma*[®], desenvolvido pela GLINTT. Atualmente, este programa possui duas versões, ambas usadas na farmácia Sant'Ana: o *Sifarma 2000*[®] e a sua mais recente versão, doravante designado apenas *Sifarma*[®]. A versão mais recente é intuitiva e mais *user-friendly*. Assim, o *Sifarma*[®], pelas suas funcionalidades e características, auxilia bastantes atividades desempenhadas na farmácia como, por exemplo:

- Gestão dos utentes, sendo possível a criação de uma ficha com os seus dados pessoais (mediante a assinatura de consentimento informado) e históricos de compras;
- Gestão de stocks e encomendas, nomeadamente controlo das existências e prazos de validade dos produtos, definição de stocks máximos e mínimos, devolução de artigos, consulta da disponibilidade de determinado produto mediante encomenda;
- Informação científica do medicamento (interações importantes, contraindicações, indicações terapêuticas, posologia e reações adversas);
- Procedimentos contabilísticos;
- Receituário e faturação;
- Vendas com ou sem participação.

A versão mais antiga é usada principalmente para a receção de encomendas e outro tipo de consultas que se tornam mais céleres com esta versão, pelo que o modelo mais recente é usado principalmente no atendimento ao público. Futuramente, a farmácia Sant'Ana espera implementar o *Sifarma*[®] na sua plenitude, isto é, utilizando apenas a nova versão para a realização de tarefas.

Efetivamente, pude constatar que o uso de um sistema informático totalmente integrado na farmácia facilita o trabalho desenvolvido pela mesma, sendo alvo de constantes atualizações, respeitando os procedimentos e legislação em vigor.

3. Informação e Documentação Científica

Em geral, todas as atividades farmacêuticas, tais como o aconselhamento e a preparação de medicamentos manipulados, possuem, como base, documentação científica fidedigna que permite fundamentar a informação técnico-científica conhecida pelo farmacêutico e transmitida aos utentes. Desta forma, é obrigatório que a farmácia possua a Farmacopeia Portuguesa em formato físico ou digital bem como o Prontuário Terapêutico, em formato físico (5,12). Facultativamente, outras fontes de informação são permitidas, desde que reconhecidas como credíveis. São exemplos facultativos formulários oficiais de outros Estados membros da União Europeia, o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia dos Estados Unidos da América (13).

No entanto, o próprio *Sifarma*[®] inclui informações pertinentes complementares ao RCM do medicamento, sendo esta informação facilmente acessível para a prestação do aconselhamento. Além disso, a própria farmácia dispõe de fluxogramas e fichas referentes a cada MNSRM-EF para consulta dos profissionais. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de estudar alguns destes protocolos que me ajudaram a familiarizar-me com os MNSRM-EF e os seus nomes comerciais e, portanto, em última instância, fomentaram a minha preparação para realizar atendimento ao público. Além disso, um dos balcões de atendimento, como referido, possui, numa das suas gavetas, panfletos destinados tanto aos utentes como aos colaboradores da farmácia, deixados pelos delegados de informação médica, por exemplo.

Existem, ainda, outros centros de informação que organizam e analisam a informação científica mais recente para um dado assunto, podendo, muitas vezes, publicar resumos sobre os mesmos com a compilação de informação mais importante até ao momento. Estes centros podem ser contactados telefónica ou eletronicamente ou consultados através da *internet* no respetivo *website*. Exemplo destas entidades são o CEDIME da

ANF, o CIM da OF e o LEF da ANF, sendo este último mais centrado na informação referente à preparação de medicamentos manipulados.

É de notar que, apesar do disposto anteriormente, todos os balcões de atendimento possuem acesso ao Infomed, uma base de dados extremamente completa e rápida no que concerne à consulta dos RCM. Esta foi uma das plataformas que, ao longo do meu estágio, consultei com alguma regularidade.

4. Aprovisionamento e armazenamento

A gestão de stocks dos produtos é essencial para a satisfação dos pedidos e necessidades dos utentes. Assim, o aprovisionamento e respetivo armazenamento dos produtos de saúde tornam-se etapas essenciais de *backoffice* para um adequado funcionamento da farmácia não só a nível de atendimento ao público, mas também no cumprimento de objetivos.

4.1. Seleção de fornecedores

De um modo geral, a aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde é mediada através de distribuidores grossistas, que adquirem os seus artigos junto dos laboratórios e indústrias farmacêuticas. Tanto distribuidores como fabricantes são devidamente autorizados pelo INFARMED, assegurando os requisitos de qualidade e legais da distribuição e fabrico de medicamentos.

Assim, dependendo das vantagens económicas, qualidade do serviço, horários de entrega, quantidades disponíveis, entre outras mais-valias de determinado fornecedor, a farmácia efetua a sua encomenda. É essencial que as encomendas realizadas, independentemente do fornecedor, satisfaçam as necessidades da farmácia, a sazonalidade de determinados produtos e preferência por produto de referência ou o seu genérico. A farmácia poderá trabalhar e contactar com diferentes empresas a fim de suprir as suas faltas, de acordo com o tipo de serviço prestado, podendo haver um fornecedor preferencial tendo em conta as condições de compra. Na farmácia Sant'Ana, o fornecedor preferencial é a *Alliance Healthcare*, contando ainda com outros distribuidores grossistas nomeadamente OCP e, em última instância, a Plural+Udifar.

4.2. Realização de encomendas e tipos de encomendas

Na farmácia Sant'Ana a *Alliance Healthcare* e a OCP entregam, pelo menos, duas encomendas diárias, que têm por base uma lista gerada automaticamente pelo *Sifarma 2000*[®], tendo em conta as saídas e stock mínimo definido para cada produto.

Quando a farmácia se encontra em regime de serviço permanente, as encomendas diárias são “substituídas” pela encomenda serviço. Esta lista encontra-se pré-definida pela DT no *Sifarma 2000*[®] e distingue-se pela maior quantidade de MSRM destinados a situações agudas como, por exemplo, analgésicos, antibióticos, anti-inflamatórios, relaxantes musculares e inaladores, englobando ainda os produtos de uma encomenda diária.

Apesar da entrega regular e assídua das encomendas diárias, poderá haver necessidade de realizar encomendas instantâneas. Estas efetuam-se, geralmente, aquando do atendimento uma vez que o produto pretendido não se encontra disponível na farmácia. Estas encomendas necessitam de ser registadas em impresso próprio na área de receção e conferência de encomendas (“Registo de Pedidos Urgentes”) com o nome do produto e respetivo CNP, armazenista, número da encomenda, data e hora prevista da chegada da encomenda e com menção do destino do produto, isto é, para stock ou se o mesmo é para sair (reserva). Quando um artigo é sucessivamente encomendado por esta via, analisa-se a possibilidade e conveniência de o colocar com stock mínimo e máximo definidos, o que melhora a satisfação dos utentes já que o produto passa a ficar imediatamente disponível para dispensa.

Existem determinados medicamentos que pertencem ao “Projeto Via Verde do Medicamento”, um protocolo celebrado pelo INFARMED juntamente com as associações profissionais do setor do medicamento e que pretende integrar um mecanismo excecional de fornecimento de medicamentos escassos às farmácias com base numa prescrição médica válida (14). Este mecanismo só é possível visto que o armazenista satisfaz o pedido com o stock reservado para este canal, atribuído pelo titular de AIM^[15]. É elaborada uma lista de medicamentos e respetivas apresentações com dificuldades de distribuição, sendo esta revista trimestralmente pelo INFARMED. Assim, é possível realizar encomendas “Via Verde”, normalmente durante o atendimento.

Podem também efetuar-se encomendas diretas junto dos laboratórios e outras empresas farmacêuticas. Este tipo de encomenda é normalmente elaborado pela DT para que a farmácia possa usufruir de determinado desconto, já que é adquirida uma quantidade considerável de artigos.

Durante o meu estágio, pude simular e realizar tanto encomendas instantâneas como “Via Verde” e assistir à realização das encomendas diárias e de serviço.

4.3. Receção e conferência

As encomendas vêm acondicionadas em contentores (comummente denominados de “banheiras”), acompanhados de fatura ou, ocasionalmente, de guia de remessa. Quando estes chegam ao local de aprovisionamento, os mesmos são conferidos e organizados consoante cada fatura enviada. Entre os diferentes armazenistas, os contentores são facilmente distinguíveis, no entanto, as que transportem medicamentos cujo armazenamento deve ser mantido entre 2-8°C, devem ser facilmente identificáveis para que os medicamentos no seu interior possam ser retirados e colocados no frigorífico até à sua receção. É de notar que os contentores possuem termoacumuladores e são revestidos de esferovite, um material isolante, para que este tipo de medicamentos de conservação especial não quebre a cadeia de conservação até ao seu destino/receção.

A fatura original, sendo um documento contabilístico, não pode ser usada para a receção de encomendas. Deste modo, é impresso o duplicado através do acesso no *website* do armazenista, deixando-se a fatura original no gabinete da DT para posterior entrega na contabilidade. É importante que todas as faturas impressas como duplicados possuam “Entregue original” e rubrica de quem imprimiu. Tendo reunidas todas as faturas em duplicado pode proceder-se à receção de encomendas, até então através do *Sifarma 2000*[®]. Antes da receção propriamente dita, a fatura é revista para que possam ser identificadas as encomendas instantâneas registadas no impresso próprio mencionado anteriormente. Destas, as que possuem reserva, são rececionadas primeiramente, identificando-as na fatura.

Cada fatura pode conter mais do que uma encomenda, pelo que a pessoa que receciona necessita de agrupar o número da encomenda no *Sifarma 2000*[®], no módulo “Receção de encomendas”, conferindo sempre se estará a realizar corretamente este procedimento. Por outro lado, quando a encomenda é realizada via chamada telefónica ou diretamente com o laboratório, é necessário criar uma encomenda manual com os produtos enviados e respetivas quantidades e fornecedor, através do módulo de “Gestão de encomendas”.

A receção dos produtos começa pela seleção da encomenda, colocando o número da fatura, número total de unidades, valor total faturado (podendo ou não incluir outras taxas) e data da encomenda. Os produtos são retirados dos contentores e o respetivo código de barras é lido, com o auxílio de um leitor ótico. Aquando da picagem de um produto, é necessário verificar o prazo de validade atribuído, comparando-o com o inserido no sistema, a condição geral de cada embalagem e o preço impresso na embalagem (PIC), quando aplicável.

À medida que os produtos são rececionados, são temporariamente colocados em tabuleiros de acordo com o stock disponível na farmácia e/ou produtos que, pela sua natureza, carecem de etiquetagem. Desta forma, existem quatro tabuleiros para MSRM (“stock 0”, “stock 1”, “stock 2” e “stock 3+”) e outro tabuleiro para produtos de venda livre ou MNSRM independentemente do stock existente.

Finalizada a picagem dos produtos, são introduzidos os preços líquidos registados na fatura e a encomenda é verificada quanto ao número de embalagens e valor total faturado. Posteriormente, o farmacêutico responsável por esta atividade do *backoffice*, confere a encomenda no que concerne aos dados de identificação e faturação, bem como às margens e condições aplicáveis, e ao número total de embalagens rececionadas, rubricando mediante conformidade o documento. Após esta conferência, termina-se a receção da encomenda e os duplicados são arquivados em pasta própria, na área de receção e conferência de encomendas. Esta dupla verificação, por diferentes elementos da equipa, permite a deteção e, por conseguinte, a diminuição de erros.

As primeiras semanas do meu estágio concentraram-se nesta tarefa fulcral do *backoffice*, indissociável de um cómodo funcionamento da farmácia. Inicialmente, comecei por observar e aprender como se processa a receção de encomendas e, seguidamente, pude, mais autonomamente, realizar a receção de encomendas, com a supervisão e posterior conferência do farmacêutico responsável. Esta tarefa, no seu todo, revelou-se essencial pois, não só pude perceber o processamento das encomendas, como pude conhecer os nomes comerciais dos medicamentos e outros produtos e o seu local de arrumação, o que se tornou muito relevante aquando do atendimento ao público.

4.4. Atribuição do preço e etiquetagem

Como mencionado anteriormente, existem produtos que, pelas suas características, necessitam de ser etiquetados com o respetivo PVP. Neste sentido, devem verificar-se os preços de produtos sem PVP fixo e medicamentos que possuem o seu PVP definido pelo INFARMED (16).

Quanto aos primeiros, o PVP este é previamente definido aquando da conferência de encomenda, tendo em conta o preço cobrado à farmácia e a possível existência de desconto aquando da sua aquisição. A atribuição de PVP a estes artigos tem como objetivo manter margens económicas favoráveis, não atribuindo preços exagerados ao consumidor e, portanto, respeitando os limites legais impostos (16). Quando uma encomenda, após a sua conferência e verificação, é terminada pelo responsável desta área, as etiquetas são automaticamente impressas para estes produtos, procedendo-se à

etiquetagem dos mesmos. Esta deve ser realizada de modo a não cobrir informações pertinentes ao utente ou para a farmácia e é posteriormente conferida, sendo registado no duplicado da fatura quem procedeu a estas duas tarefas.

Relativamente aos medicamentos, durante o meu estágio, a menção do preço na embalagem deixou de ser uma prática comum. Por outras palavras, o Decreto-Lei n.º 128/2023, de 26 de dezembro impõe, desde 2024, que o preço impresso na cartonagem (PIC) não seja colocado no acondicionamento secundário dos medicamentos. Assim, esta nova legislação prevê que a consulta do preço dos medicamentos pela farmácia se realize preferencialmente pelos meios digitais, reiterando um dos deveres das farmácias comunitárias relativamente à dispensa de medicamentos (5).

Pelo exposto acima, com esta mudança procedimental, durante este período de transição foi necessário um cuidado redobrado na receção de encomendas. Deste modo, e de forma a respeitar a legislação imposta, a farmácia Sant'Ana analisa os PMA autorizados na ficha do artigo no *Sifarma 2000*® na receção de produtos, escoar-se primeiro as embalagens com o PMA mais antigo, sendo que as restantes embalagens são armazenadas no armazém secundário devidamente identificadas com a respetiva alteração de PVP. O PVP apenas é atualizado no sistema quando as embalagens com o preço antigo são completamente escoadas, garantido assim um circuito adequado face à situação.

Durante o meu estágio pude não só participar ativamente no processo de etiquetagem respetiva e verificação, mas também em todo o processo de receção de encomendas, incluindo verificação dos PIC e PMA.

4.5. Armazenamento e rotação de stocks

O armazenamento de medicamentos e de outros produtos de saúde é uma etapa essencial para que a localização dos mesmos seja facilitada e torne, principalmente, o atendimento da farmácia o mais fluído possível, tendo em conta as características dos produtos a armazenar.

Na farmácia Sant'Ana, o método mais utilizado para o armazenamento e escoamento de produtos é o “*First Expired, First Out*” (FEFO), à exceção dos produtos aos quais, por não terem prazo de validade atribuído, é aplicado o método “*First In, First Out*” (FIFO).

Para além da tarefa de receção de encomendas, o armazenamento de medicamentos e de produtos de saúde foi uma das primeiras tarefas que me foi atribuída. Ao longo do meu estágio, pude não só auxiliar no armazenamento de medicamentos em ambos armazéns, como pude armazenar os restantes artigos nos respetivos móveis ou expositores, tendo

sempre em atenção os procedimentos de armazenamento para diferentes situações e produtos.

4.5.1. Controlo de temperatura e humidade

As condições de humidade, temperatura, ventilação e iluminação são controladas rotineiramente, sendo estas adequadas de modo a respeitar os requisitos de conservação e armazenamento dos medicamentos e de outros produtos farmacêuticos, matérias-primas, materiais de embalagem e produtos químicos (8).

Na farmácia Sant'Ana o controlo de temperatura e humidade é possível com recurso a quatro termohigrómetros distribuídos pela farmácia, concretamente nas áreas de: receção e conferência de encomendas, atendimento, armazém secundário e no frigorífico. Estes equipamentos são sujeitos a calibrações frequentes para garantir o seu correto funcionamento e, conseqüentemente, a correta monitorização das condições de armazenamento dos medicamentos. Estes aparelhos registam a temperatura e humidade ininterruptamente, sendo que se pretende em todos os locais (à exceção do frigorífico) que a temperatura se mantenha abaixo dos 25 °C e a humidade preferencialmente abaixo dos 60% (17). A temperatura do frigorífico deve estar compreendida entre 2-8 °C.

Apesar de os termohigrómetros, como mencionado, fazerem registo de forma contínua, existem quatro momentos ao longo do horário de funcionamento da farmácia (*checkpoints*) em que a temperatura deve ser verificada e registada num quadro pelos colaboradores, de modo a garantir que esta se mantém dentro dos limites estabelecidos em todos os locais. Assim, às 9h, 13h, 18h e às 22h a temperatura é registada também manualmente no supracitado quadro e, em caso de necessidade, efetuam-se medidas corretivas e preventivas para assegurar que os valores se mantêm dentro da amplitude pretendida.

Uma vez por semana, o farmacêutico responsável descarrega os registos gerados pelos termohigrómetros durante os sete dias anteriores, imprimindo os gráficos gerados pelo software ROTRONIC HW4®. Os dados gerados pelo termohigrómetro do frigorífico são descarregados noutra *software* que comunica diretamente à DT se a temperatura do frigorífico sair dos limites pretendidos, permitindo atuar rapidamente em caso de avaria do equipamento.

Os gráficos são posteriormente analisados e conferidos quanto a estes dois parâmetros e, caso sejam detetados valores fora do intervalo procura-se justificar essa ocorrência. Se não existir justificação, procedem-se a medidas preventivas e corretivas, comunicando-

se à DT. De seguida, estes documentos são rubricados pelo farmacêutico responsável e arquivados em *dossier* próprio para consulta.

Durante o meu estágio, foi-me atribuída esta tarefa a qual desempenhei com o auxílio da restante equipa e supervisão do farmacêutico responsável. Pude constatar que a mudança das condições meteorológicas exteriores, nomeadamente com a entrada de estações mais quentes, aumentou a temperatura no interior da farmácia, pelo que foi necessário o recurso a equipamentos de ar condicionado durante 24h como medida preventiva.

4.5.2. Controlo de prazos de validade

O controlo dos prazos de validade é realizado durante a receção de encomendas e mensalmente.

Durante a receção de encomendas, o prazo de validade de cada produto atualiza-se sempre que o produto picado possua validade inferior à registada informaticamente ou quando o stock do produto é nulo. Quando um produto possui validade do ano corrente, estes são sinalizados e escoados primeiramente, de acordo com a metodologia FEFO. No entanto, se esse prazo de validade termina em menos de 3 meses, o produto é avaliado quanto aos seus níveis de consumo, isto é, analisa-se se é possível escoar este produto antes do prazo terminar, garantindo sempre que o utente consegue realizar o seu tratamento em segurança, tendo em conta a frequência de utilização/posologia e indicação terapêutica.

Por outro lado, mensalmente, são realizados os controlos de prazos de validade manualmente, ou seja, o *Sifarma 2000*[®] gera uma lista de produtos cuja validade registada no sistema termina nesse ano e cada produto é conferido fisicamente. Aquando desta verificação manual, são retirados os produtos cuja validade termina em, pelo menos, de 2 meses para que este possa ser devolvido ao respetivo armazenista. Caso se verifique que a validade do sistema não coincide com a validade real do stock existente, procede-se à alteração para o prazo de validade mais curto existente.

Durante o meu estágio, pude auxiliar em ambas as vertentes no controlo de prazos de validade.

4.5.3. Controlo de existências

É importante, tanto quanto possível, que o stock físico da farmácia corresponda ao stock registado no *Sifarma*[®] apesar da possibilidade de ocorrência de erros no circuito de entrada e saída de medicamentos e produtos de saúde. Assim, para que esta informação

seja correta e concordante com a realidade, a farmácia Sant'Ana realiza regularmente verificações físicas do stock.

Por um lado, pretende-se verificar ao longo do ano civil, a totalidade do stock existente na farmácia, independentemente da sua categoria. No entanto, os medicamentos pertencentes à lista de psicotrópicos e estupefacientes possuem uma vistoria mais regular, visto tratar-se de substâncias controladas. Assim, a contagem deste grupo de medicamentos é realizada semanalmente, usando um *scanner* que lê o código de barras do produto e permite inserir a quantidade existente. Terminando a contagem, os dados registados neste aparelho são transferidos para o *Sifarma 2000*[®] e analisa-se a lista de discrepâncias entre ambas as listas. Caso haja discrepâncias, procede-se a nova contagem dos produtos registados com essa diferença.

Por outro lado, na zona de receção e conferência de encomendas, existe um impresso próprio onde todos os colaboradores podem listar possíveis erros de stock que tenham detetado para que posteriormente, um colaborador distinto confira a discrepância detetada, sendo que a mesma é arquivada se nenhum erro se detetar, após segunda verificação. Caso contrário, a diferença entre o stock físico e o registado informaticamente é comunicada à DT, ajustando-se o stock informático ao real, com devida justificação.

No período do meu estágio, foi-me delegada a contagem física semanal dos psicotrópicos, não tendo sido detetado nenhum erro de stock.

4.6. Gestão de reservas

Como referido anteriormente, as encomendas instantâneas são, geralmente, geradas ao balcão durante o atendimento. Estas constituem, normalmente, reservas para determinado utente, em que o produto apesar de não estar disponível na farmácia é encomendado para satisfazer as necessidades do mesmo. No entanto, também pode ser realizada uma reserva usando o stock disponível na farmácia, em que o utente a levanta posteriormente (caso das reservas telefónicas, por exemplo). Em ambos os casos, o *Sifarma*[®] emite, em duplicado, um talão referente à reserva realizada com a descrição do(s) produto(s), nome e contacto do utente, bem como se a reserva se encontra ou não faturada. Uma das cópias é entregue ao utente como comprovativo da realização da reserva e para que este talão possa ser usado para posterior levantamento. A outra cópia destina-se ao registo de todos os dados relevantes no impresso “Pedidos Urgentes”.

Durante a receção de encomendas, é necessário consultar este documento de modo a garantir que todos os produtos reservados são primeiramente rececionados. Posteriormente, os produtos são separados dos demais e aguarda-se até à conferência da encomenda para o seu armazenamento e aviso via SMS ao utente, colocando essa indicação no talão com a data. Pode dar-se o caso de a reserva ser constituída por vários produtos, mas que os mesmos não estejam disponíveis no mesmo dia, pelo que se aguarda até à chegada de todos os itens antes do aviso ao utente.

O armazenamento provisório das reservas tem em conta se estas são “faturadas” ou “não faturadas”. As reservas não faturadas dispõem de cestos marcados conforme o número de dias que o utente demora a levantar a reserva, desde o dia do respetivo aviso. As reservas avançam diariamente para a caixa seguinte, sendo que quando chega “4+ dias” contacta-se o utente de forma a perceber se ainda haverá interesse no produto encomendado. Caso o utente responda negativamente, avalia-se quanto à necessidade de o produto integrar o stock ou se será alvo de devolução. Por outro lado, as reservas faturadas são colocadas em sacos plásticos fechados e ordenadas por ordem alfabética. Neste aspeto, ressalva-se o imposto pelo RGPD, ou seja, os produtos juntamente com os respetivos talões de identificação encontram-se dentro de recipientes opacos ou em armários fechados, protegendo quaisquer dados do utente.

Uma vez que na farmácia Sant’Ana as encomendas são rececionadas usando o *Sifarma 2000*[®], é necessário, após a conferência de encomenda e da receção das reservas, aceder ao *Sifarma*[®] e colocar as reservas recém-chegadas como disponíveis, para que possam ser dispensadas durante o atendimento. Para além da verificação diária, mensalmente todas as reservas ainda existentes são conferidas quanto à validade dos produtos e necessidade da sua devolução.

4.7. Reclamações, devoluções e quebras

As farmácias possuem uma linha de comunicação com os seus fornecedores não só para a realização de encomendas, mas também para a realização de reclamações e devoluções.

As reclamações são realizadas por contacto telefónico caso seja detetado algum lapso da parte do armazenista ou laboratório fornecedor, durante o processo de receção e conferência de encomendas. Durante o meu período de estágio e devido ao período de transição dos PIC, houve a necessidade de reclamar junto dos armazenistas com alguma frequência uma vez que, por vezes, o preço faturado e o preço em vigor não correspondiam. Todos os erros detetados comunicados ao armazenista são registados no duplicado da fatura pelo colaborador responsável pela reclamação.

As devoluções de produtos, por outro lado, são realizadas por um farmacêutico, indicando a razão pela qual se devolvem os produtos. Este processo realiza-se no *Sifarma 2000*[®], um programa certificado pela AT, com a impressão da nota de devolução em triplicado, registando-se a fatura associada aos artigos em devolução, o fornecedor, a data prevista do transporte e justificação da devolução. As razões de devolução dos produtos podem ser diversas, entre as quais: embalagem danificada, recolha voluntária de lotes de medicamentos, prazo de validade a terminar ou ultrapassado. Das três cópias devidamente assinadas e carimbadas, o original e o duplicado são colocados junto dos produtos num recipiente próprio para ser levado pelo fornecedor original, e o triplicado é mantido na farmácia e arquivado até regularização deste processo. No caso dos armazenistas, estes são informados no momento da entrega das encomendas diárias relativamente à existência de devoluções, para que possam recolhê-las e processá-las o mais rapidamente possível. É de notar que as devoluções realizadas carecem de aprovação por parte do laboratório ou armazenista a que se destinam.

A regularização de devoluções aceites é realizada mensalmente pela DT, através da emissão de notas de crédito ou troca por outros produtos. Sempre que é emitida uma nota de crédito, esta é conferida pela DT que entrega o documento original para efeitos contabilísticos e arquiva o duplicado.

Quando as devoluções não são aceites, os produtos são devolvidos à farmácia, reintegrando o stock da mesma. Neste caso, o único desfecho destes produtos, caso não sejam de interesse económico para a farmácia, é a sua quebra. A quebra de artigos é também realizada por um farmacêutico com recurso ao *Sifarma 2000*[®], através da picagem dos produtos com a emissão do documento em duplicado. À semelhança das devoluções, o original é entregue na contabilidade enquanto o duplicado acompanha os produtos enviados para quebra. Estes produtos são segregados dos restantes e armazenados até que se realize a recolha por uma empresa licenciada no tratamento e destruição deste tipo de resíduos.

Durante o meu estágio, pude realizar devoluções de produtos, acompanhada de um farmacêutico e tive oportunidade de assistir à regularização de algumas das devoluções aceites, juntamente com a DT.

5. Interação farmacêutico-utente-medicamento

As Boas Práticas Farmacêuticas em Farmácia Comunitária definem a dispensa de medicamentos como “ato profissional em que o farmacêutico, após avaliação da medicação, cede medicamentos ou substâncias medicamentosas aos doentes mediante

prescrição médica ou em regime de automedicação ou indicação farmacêutica, acompanhada de toda a informação indispensável para o correto uso dos medicamentos”. Transversalmente a este ato ao qual o farmacêutico despende a maior parte do seu tempo, este deve possuir capacidades de comunicação adaptadas ao utente, para que este possa compreender inequivocamente toda a informação transmitida, bem como mostrar disponibilidade para o esclarecimento de qualquer dúvida, não esquecendo os princípios de conduta deontológica da profissão.

Deste modo, este é um processo particularizado às características de cada pessoa, fomentando uma relação de confiança entre o farmacêutico e o utente. O objetivo principal é aumentar a literacia dos utentes para que estes possam ativamente participar na implementação, monitorização e manutenção do seu tratamento. Assim, em contexto de farmácia comunitária, esta comunicação bidirecional permite a recolha de informações relevantes de forma a traçar do perfil farmacoterapêutico do doente, incluindo informações ao longo do tempo. Neste momento de interação, é imperativo que o profissional de saúde inclua orientações relativas ao correto uso dos medicamentos, alerte para a possível ocorrência de efeitos adversos e problemas relacionados com os medicamentos (PRM), reforce a adesão à terapêutica e promova medidas não farmacológicas adequadas à situação, nunca negligenciando as dúvidas e questões do utente.

O aconselhamento farmacêutico foi uma das atividades que mais gostei de presenciar e realizar ao longo do meu estágio. Inicialmente, pude assistir farmacêuticos mais experientes e avaliar as características dos utentes de modo a adequar a minha postura, linguagem e forma de comunicação. Posteriormente, ao realizar atendimentos de forma mais independente mas supervisionada, constatei que o facto de o utente ser habitual revela-se muito importante devido à relação de confiança já estabelecida com os serviços e conselhos prestados, para além de um histórico de informação que, de outra forma, não seria de fácil obtenção. Foi muito gratificante assistir à minha evolução e preparação enquanto futura farmacêutica, com o auxílio de todos os elementos da equipa.

5.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica

Atualmente, existem três tipos de prescrições médicas: receita eletrónica materializada, receita eletrónica desmaterializada e receita manual (19,20). As receitas eletrónicas são automaticamente validadas pela Base de Dados Nacional de Prescrições (BDNP) antes da sua emissão (19,20). A sua distinção prende-se com a autenticação da assinatura digital do prescriptor ou, no caso das receitas eletrónicas materializadas com impossibilidade desta (19,20). Neste tipo de receitas, a prescrição efetuada por meios

eletrónicos é impressa, contemplando o guia de tratamento para o utente. Contrariamente, as receitas eletrónicas desmaterializadas, não necessitam de um elemento físico para a sua dispensa, sendo comumente designadas “Receitas Sem Papel”, em que os utentes recebem os dados referentes à receita no seu telemóvel via SMS ou, alternativamente, consultando-a através da aplicação móvel “MySNS”. No entanto, caso o prescriptor considere mais prático, pode imprimir uma Guia de Tratamento que, apesar de ser exclusivamente um documento pessoal, possui as credenciais de acesso para a dispensa nas farmácias, as linhas de prescrição e a quantidade de unidades prescritas, permitindo aos utentes ter uma melhor perceção do que foi dispensado.

Em oposição, as receitas manuais apenas podem ser usadas mediante determinadas exceções, tais como falência informática, inadaptação do prescriptor, impossibilidade de prescrição através de dispositivos móveis ou quando o utente não consegue receber a prescrição desmaterializada ou de a materializar (prescrição no domicílio) (19). As receitas manuais carecem de uma validação redobrada relativamente às anteriores sendo que o modelo da prescrição por via manual deve estar em vigor e deve conter todos os elementos que permitam validar a sua autenticidade e validade, nomeadamente, elementos referentes à identificação do **utente** (nome, número nacional de utente, entidade financeira responsável e, se aplicável, respetivo número de beneficiário), informações relativas ao **prescriptor e local de prescrição** (identificação do médico prescriptor, facultativamente contendo a sua especialidade, vinheta do médico prescriptor e/ou do local de prescrição, se aplicável, e assinatura manuscrita do prescriptor), **informações relativamente ao tratamento** (DCI dos medicamentos ou o seu nome comercial perante as exceções legais, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, posologia e número de embalagens a dispensar) e ainda **dados referentes à prescrição manual** (número da receita, data da prescrição, identificação da situação que permite a prescrição via manual) (19,20).

Na farmácia Sant’Ana, apesar de as receitas eletrónicas desmaterializadas constituírem grande parte das prescrições dispensadas, tive oportunidade de analisar e dispensar perante a apresentação de todos os modelos de prescrição. No momento da receção de uma receita manual coloca-se em local próprio no *Sifarma*® o número da receita, a leitura da vinheta do médico prescriptor, a leitura da vinheta do local de prescrição, se aplicável, e o número nacional de utente, avançando-se para a seleção dos medicamentos a dispensar. Inicialmente, o colaborador que receciona a receita analisa-a e é de seguida solicitado a outro colaborador que faça uma segunda análise os medicamentos a dispensar, de modo a mitigar erro humano, dando posteriormente a opção de escolha ao utente, a não ser que estejamos perante medicamentos de marca similares,

medicamentos de margem terapêutica estreita (21) ou quando existe uma suspeita previamente documentada e reportada ao INFARMED de intolerância ou reação adversa com a substância ativa (19,20). Sempre que a justificativa técnica do prescritor seja a continuidade de um tratamento com duração superior a 28 dias, o utente tem direito à opção por medicamentos com um preço inferior ao prescrito.

No fim da dispensa deste tipo de receitas e das receitas eletrónicas materializadas, procede-se à impressão, no respetivo verso da receita, de um documento conforme o utente confirma que exerceu o seu direito de opção e que foram cedidos os medicamentos necessários. A receita é posteriormente arquivada, após verificação por parte de um colaborador distinto do que foi responsável pela dispensa, e ainda de um farmacêutico que assina e carimba para finalizar o procedimento.

5.1.1. Regras de prescrição

Cada um dos modelos de prescrição anteriores é sujeito a regras de prescrição e diferentes especificidades. O número de embalagens e a validade da prescrição dependem da classificação farmacoterapêutica do medicamento relativamente à duração do tratamento (22).

Nas prescrições eletrónicas desmaterializadas quando se trata de um tratamento de curta/média duração cada linha de prescrição pode conter apenas um medicamento multidoso, até 2 embalagens, e de validade de 30 dias. Já para um medicamento de embalagem unitária, em cada linha podem ser prescritas 4 embalagens (19,20). Perante um tratamento de longa duração, cada linha pode conter o número de embalagens necessário para a realização do tratamento durante 12 meses, sendo que o sistema realiza os cálculos do número de embalagens necessárias de acordo com a posologia (19,20).

Nas prescrições eletrónicas materializadas, para tratamentos de curta/média duração as regras de prescrição são semelhantes ao modelo anterior. Relativamente aos tratamentos de longa duração, este tipo de receita pode ser renovável, com validade de 12 meses, sendo que para o efeito são emitidas até 3 vias da prescrição. Independentemente da duração do tratamento, podem ser prescritos 4 medicamentos distintos, num total de 4 embalagens por receita ou, no máximo, 2 embalagens por linha (19,20).

Já a prescrição manual possui uma validade de 30 dias, não renovável, em que se aplicam as mesmas regras referidas anteriormente (19,20).

As receitas eletrónicas desmaterializadas possuem uma grande vantagem no que concerne à quantidade que é possível prescrever, extensa validade e possibilidade de renovação da mesma pelo prescritor. A funcionalidade de definição de medicação

habitual do utente, infelizmente do que pude presenciar, é pouco conhecida pelos utentes e pouco usada pelos prescritores já que permitiria reduzir o tempo gasto pelos médicos somente na renovação de receituário bem como reduzir as deslocações dos utentes às unidades de saúde apenas para solicitar a renovação da sua prescrição, pois poderiam fazê-lo recorrendo à aplicação “MySNS”.

5.1.2. Regimes de Participação

Em Portugal, o Estado prevê os regimes de participação através do SiNATS (16) pelo que existem dois mecanismos de obtenção de participação, tendo em conta os grupos farmacoterapêuticos dos medicamentos: regime geral ou especial.

Os medicamentos abrangidos pelo regime geral possuem vários escalões de participação de A a D, sendo que o valor pago pelo Estado sob o PVP vai decrescendo (90%, 69%, 37% e 15%, respetivamente) (23).

O regime especial de participação encontra-se previsto pelo Decreto-Lei n.º48-A/2010, de 13 de maio para os pensionistas com vulnerabilidades económicas documentadas. Nestes casos, à participação prevista pelo regime geral acrescenta uma percentagem de participação de 5% no escalão A e de 15% nos restantes escalões (23). Adicionalmente, o valor da participação segundo este regime pode alcançar 95% para medicamentos cujo PVP seja igual ou inferior ao quinto preço mais baixo do respetivo grupo homogéneo (23).

Além dos anteriores, podem ser aplicados regimes de participação excecionais em determinados grupos de doentes, indicações terapêuticas, medicamentos considerados como imprescindíveis para a manutenção da vida (16) ou grupos de utentes com determinadas características financeiras ou laborais. Na Covilhã, dado o seu passado histórico na indústria dos lanifícios, muitos utentes beneficiam de uma participação de 100% em medicamentos participados pelo Estado (30). Exemplos de algumas patologias que usufruem de um regime excecional de participação e as quais tive oportunidade de contactar foram diabetes *mellitus*, psicose maníaco-depressiva, doença inflamatória intestinal e artrite reumatoide (24). Mais recentemente, a 1 de junho, com a aprovação do Decreto-Lei n.º37/2024 de 28 de maio que procedeu a alterações no Decreto-Lei n.º 252/2007 de 5 de julho, os beneficiários do complemento do idoso passam a poder usufruir de uma participação a 100% nos MSRM participados (25).

No caso da prescrição através de receitas eletrónicas, a introdução dos diferentes diplomas legislativos que permitem ao utente o respetivo regime de participação torna-se mais célere do que relativamente às prescrições manuais. Assim, nestas, o

prescritor terá de colocar determinadas letras para indicar o regime especial de comparticipação e, se aplicável, o diploma legal (19,20).

5.1.3. Dispensa de medicamentos de referência e genéricos

Um medicamento genérico surge quando a patente do medicamento de referência expira. Este deve demonstrar-se bioequivalente, apresentando a mesma substância ativa, dose, forma farmacêutica e indicação terapêutica e exigências de fabrico relativamente ao medicamento original (26). Uma vez que os custos de investigação e desenvolvimento da descoberta de um novo princípio ativo não são contemplados no fabrico dos medicamentos genéricos, estes são, por norma, economicamente mais vantajosos para o utente e distinguíveis dos de referência pela presença da sigla “MG” (29). De modo que estes medicamentos representem uma forma de igualdade e acessibilidade ao tratamento, independentemente da capacidade financeira do utente, as farmácias são obrigadas a ter disponível três medicamentos dentro do grupo dos cinco mais baratos devendo dispensar o de menor preço, exceto quando for outra a opção do doente (28).

Assim, o farmacêutico tem como dever, de acordo com o seu código deontológico e legislação (19,27), informar o utente acerca dos medicamentos genéricos e o respetivo preço a pagar pelo mesmo, respeitando a prescrição médica (5). Deste modo, o utente, após ter sido informado e esclarecido, exerce o seu direito de opção perante as alternativas apresentadas, excetuando nos casos em que existe prescrição por nome comercial ou do titular de AIM. Só se pode recorrer a esta em situações bem definidas nomeadamente: medicamentos de marca sem similares, medicamentos em que os seus genéricos não são comparticipados, medicamentos que apenas podem ser prescritos em determinadas indicações terapêuticas, por razões de propriedade industrial e ainda mediante justificação técnica do prescritor (19,20).

Por lei, as farmácias que contribuem para a redução da despesa do SNS e dos utentes em medicamentos através da dispensa de medicamentos recebem uma contribuição adicional (31). No entanto, no momento do meu estágio foi-me comunicado pela DT que esta legislação não se verifica.

Atualmente, para além do PIC não ser colocado, o talão ou fatura emitidos pela farmácia discriminam o PVP, a percentagem de comparticipação pelo Estado bem como o custo suportado pelo Estado e pelo utente (28). Esta medida pretende consciencializar os utentes e os utilizadores do SNS dos encargos do Estado com a terapêutica e manutenção da mesma.

Durante o meu estágio, segui rigorosamente estes aspetos, questionando sempre o utente ou o seu representante da preferência pelo medicamento de referência ou genérico. Apercebi-me que, muitas vezes, havia uma certa desconfiança relativamente ao baixo preço dos medicamentos genéricos havendo dúvidas sobre a eficácia dos mesmos. Nestas situações, explicitava a diferença no que concerne aos custos e, por demonstrarem bioequivalência com o medicamento de referência, a substância ativa seria a mesma e, portanto, o efeito pretendido também. Ainda assim, apesar dos esclarecimentos prestados, alguns utentes acabavam por adquirir o medicamento de referência.

5.1.4. Dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade

O programa de dispensa de medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório nas farmácias comunitárias, a pedido do próprio utente, teve início em 2020 com o decretar de estado de emergência devido à pandemia COVID-19 (34,35). Inicialmente esta medida permitiu minimizar o contágio desta doença, mas atualmente permite aos utentes um acesso facilitado ao tratamento da sua patologia crónica, evitando deslocações longas a hospitais centrais e/ou fora da sua área de residência, reforçando, assim, a sua adesão à terapêutica.

Na farmácia Sant’Ana pude assistir à dispensa em proximidade destes medicamentos bem como todo o procedimento a seguir para a sua correta realização, cumprindo com as condições impostas por lei (36,37).

Primeiramente, quando os medicamentos são entregues na farmácia, em condições de transporte adequadas, é necessário conferir os dados presentes na folha de identificação com a remessa recebida. Assim, o nome do doente e os seus dados, bem como os medicamentos, incluindo o número de embalagens e unidades enviadas, lote e validade são conferidos. Após esta verificação, os medicamentos são armazenados em local próprio, separados dos demais, informando-se o utente que pode levantar a sua medicação.

No ato da dispensa, o farmacêutico escolhe o módulo “Dispensa de Medicamentos Hospitalares” na ficha do utente, que implica o preenchimento de todos os dados referente ao utente e à sua correta identificação ou, caso não seja o utente a realizar o levantamento, os dados referentes ao seu representante. As informações relativas ao medicamento são também colocadas de forma a permitir a sua rastreabilidade, nomeadamente DCI, lote, validade, quantidade, unidade hospitalar de origem e identificação da dispensa hospitalar. Um dos campos mais importantes deste formulário refere-se ao agravamento da doença ou efeitos indesejáveis que possam ter ocorrido devido ao uso do medicamento, pois esta dispensa em proximidade apenas pode ser

realizada quando o utente se encontra numa situação clínica estável. Se o utente ou o seu representante mencionarem alterações no estado clínico, estas devem ser registadas neste formulário e, posteriormente, os serviços farmacêuticos devem ser contactados. Finalmente, o farmacêutico regista a data e a hora da dispensa, o seu nome e cédula profissional e entrega um documento em que o utente ou o seu representante assina, confirmando que lhe foi entregue a medicação. Este documento é posteriormente arquivado em pasta própria relativa à dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade.

5.1.5. Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes

As aplicações dos medicamentos considerados psicotrópicos e estupefacientes são inúmeras, principalmente nas doenças psiquiátricas e oncológicas e no controlo da dor. Estas substâncias, enumeradas nas tabelas anexas I e II do Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro ou mencionadas no artigo n.º 86 do Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 12 de outubro, não só estão associadas à contrafação e tráfico ilegal, mas representam perigos importantes mesmo quando usadas segundo recomendações clínicas e com finalidade terapêutica, nomeadamente dependência física e psíquica e risco de sobredosagem. Deste modo, os medicamentos que contenham estas substâncias são alvo de um controlo rigoroso em termos de armazenamento e dispensa.

Numa receita eletrónica desmaterializada, estes medicamentos devem vir prescritos em linhas do tipo LE (linha de prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo). Nas receitas manuais e eletrónicas materializadas, estes medicamentos devem ser prescritos isoladamente, sob pena de não serem dispensados, sendo que nas receitas eletrónicas materializadas a linha de prescrição é do tipo RE (prescrição de psicotrópicos e estupefacientes sujeitos a controlo).

Para além do respeito pelas regras de prescrição, a dispensa destes medicamentos necessita da identificação do médico prescriptor, do utente e adquirente. Assim, é necessário que o adquirente apresente um documento de identificação válido, como o cartão de cidadão ou passaporte, e os dados são inseridos manualmente pelo farmacêutico. Efetua-se ainda o registo da morada do adquirente e nome, bem como do utente. No fim da dispensa, é emitido um talão referente à saída de psicotrópicos e estupefacientes com os dados registados, que deve ser arquivado sequencialmente até à sua conferência.

Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir à dispensar medicamentos de psicotrópicos e estupefacientes de acordo com as particularidades legais.

5.1.6. Venda de produtos compartilháveis

Com o aumento do número de utentes sem médico de família (32), surgem cada vez mais dificuldades na marcação de consultas, bem como na renovação ou alteração de terapêutica. Assim, a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, sem uma receita válida no momento da dispensa, mas dos quais haja já histórico terapêutico existente para o utente em causa, e caso sirvam esses produtos para manutenção de um tratamento comprovadamente continuado (patologias crónicas, por exemplo), representa um procedimento de último recurso e é apenas realizada mediante a reunião de determinadas condições.

Primeiramente, o farmacêutico deve avaliar intransigentemente a situação para decidir realizar uma dispensa nas circunstâncias descritas acima. Na farmácia Sant'Ana, a conversação e *feedback* com e por parte do utente é fundamental para esta rigorosa avaliação. Obviamente, estas situações excecionais aplicam-se apenas a tratamentos prolongados, sendo que a dispensa de medicamentos pressupostos para o tratamento de afeções de curta duração como antibióticos, psicotrópicos e estupefacientes, anti-inflamatórios é estritamente proibida.

Para além disso, apesar de excecionalmente se realizar este procedimento, prevê-se sempre a regularização da situação a curto prazo, havendo o compromisso de o utente trazer consigo a prescrição médica que fica então em falta. Todas as dispensas feitas nestes moldes são devidamente justificadas em formulário próprio para efeitos de controlo, sendo esse formulário sempre revisto pela DT.

5.2. Automedicação e aconselhamento farmacêutico

O Despacho n.º 17690/2007 de 10 de agosto define a automedicação como a “utilização de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) de forma responsável, sempre que se destine ao alívio e tratamento de queixas de saúde passageiras e sem gravidade, com a assistência ou aconselhamento opcional de um profissional de saúde”. A automedicação é limitada a situações clínicas bem definidas, havendo uma lista de situações passíveis de automedicação como, por exemplo, diarreia, sintomatologia associada a estados gripais e insuficiência venosa crónica (33).

Os MNSRM e os MNSRM-EF possuem indicações terapêuticas, posologias e duração de tratamento bem estabelecidos, sendo normalmente o farmacêutico que presta estas informações aquando da dispensa destes produtos. Na farmácia Sant'Ana existem protocolos de dispensa destes medicamentos, os quais tive oportunidade de estudar antes de realizar atendimentos.

A automedicação não é isenta de riscos, pelo que é necessário recolher toda a informação pertinente sobre o utente nomeadamente doenças concomitantes, medicação habitual, frequência e durabilidade dos sintomas e condições especiais como gravidez e amamentação. A principal vantagem da automedicação e do aconselhamento farmacêutico é resolver situações ligeiras que, em alguns casos, poderiam ser percebidas pelos utentes como mais graves, levando-os a procurar os serviços de urgência desnecessariamente. O farmacêutico deve ainda conhecer os sinais de alerta e situações em que se justifica o encaminhamento para o médico, seja em consulta ou em situação de urgência.

Para além da dispensa deste tipo de medicamentos, é importante reforçar medidas não farmacológicas que ajudem na resolução do problema que leva o utente a dirigir-se à farmácia. Este não deve ser um momento de “interesse comercial” devendo ser interpretado como um momento de troca de conhecimentos entre o utente e o farmacêutico no sentido de este conhecer fatores e comportamentos de risco, histórico e outras crenças do utente, desmistificando ideias leigas e populares. O farmacêutico assume, assim, um papel de agente de promoção de Saúde Pública, contribuindo para a literacia em saúde.

Durante o meu estágio, foram-me muitas vezes solicitados MNSRM para conjuntivite alérgica, síndrome do olho seco, alergias sazonais, estados gripais, obstipação, cessação tabágica, insónias temporárias, tosse seca, produtiva e mista, entre outras. Destacando o caso da cessação tabágica, o uso de citisiniclina, princípio ativo usado nestas situações, possui uma posologia complexa e acarreta um questionário ao utente abordando expectativas em relação ao tratamento bem como as dificuldades em tratar esta dependência. Assim, a farmácia Sant’Ana disponibiliza uma consulta farmacêutica em que o utente é encorajado a vir acompanhado, onde se aborda e educa para a dificuldade acrescida em deixar de fumar, pois podem surgir sintomas característicos de abstinência que requerem paciência, motivações para o fazer e estratégias para lidar com o pensamento constante da necessidade de fumar um cigarro.

5.3. Dispensa de outros produtos de saúde e bem estar

A farmácia Sant’Ana oferece aos seus utentes outros produtos que contribuem para a manutenção da saúde e bem-estar, em várias vertentes.

5.3.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Podemos definir um produto cosmético “como qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano [...] ou com os dentes

e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” (38,39), podendo assumir várias formulações em variadíssimas categorias.

O uso dos produtos cosméticos tem crescido bastante, existindo uma grande variedade de substâncias usadas e de propriedades, dependendo da preocupação específica para o seu uso. A manutenção ou aperfeiçoamento da pele, o maior órgão do nosso corpo, tem sido uma das abordagens em que a indústria cosmética tem investido ao longo dos anos, não só na vertente de prevenção do envelhecimento cutâneo, mas também contribuindo para melhorias em determinadas doenças de pele, tais como a dermatite atópica ou a psoríase.

Na farmácia Sant’Ana, tive oportunidade de conhecer melhor os diferentes produtos, gamas e as suas particularidades, o que me permitiu obter mais conhecimento e tornar-me mais confiante no aconselhamento destes produtos. Durante o meu estágio, foram-me solicitados muitas vezes cuidados para evitar o envelhecimento cutâneo (principalmente o aparecimento das rugas), proteção solar para peles sensíveis e oleosas, cuidados específicos para pele atópica, dermatite seborreica e psoríase. Já na área da higienização oral, as pastas dentífricas e colutórios específicos para prevenção da recessão gengival ou prevenção de cáries são muito procurados pelos utentes. Também pude constatar que principalmente médicos ginecologistas, dentistas e dermatologistas indicavam este tipo de produtos como adjuvantes do tratamento de alguma condição diagnosticada em consulta.

Os produtos recém-chegados à farmácia ou novos são abordados em reunião *Kaizen*, o que permite dominar as indicações dos mesmos e o seu modo de aplicação. Esta foi uma área que me despertou particular interesse.

5.3.2. Produtos de fitoterapia

A fitoterapêutica destaca-se pela utilização de compostos provenientes de plantas, opondo-se às terapias convencionais cujas substâncias são, normalmente, sintetizadas em laboratório. Estes podem assumir-se como medicamentos à base de plantas ou suplementos alimentares. No que concerne aos medicamentos à base de plantas, tal como presente no regime jurídico dos medicamentos de uso humano (29), destinados a fins terapêuticos remontam aos primórdios da Humanidade com evidências no aliviar de sintomas de determinadas doenças (40).

Estes produtos podem assumir formas farmacêuticas comuns como cápsulas ou comprimidos, mas também se apresentam sob forma de infusões.

Durante o meu estágio, pude conhecer melhor um pouco esta área, explorando os ingredientes e plantas mais usados neste contexto. Na farmácia Sant'Ana, existe um expositor da Arkopharma, uma empresa centrada em desenvolver medicamentos e suplementos alimentares à base de plantas. Os exemplos com que mais contactei foram o cardo-mariano para a manutenção da função hepática, castanheiro-da-índia para ajudar na insuficiência venosa crónica e ainda valeriana, cujas raízes são conhecidas pelas suas propriedades ansiolíticas. Efetivamente, a valeriana é das plantas mais usadas em medicamentos à base de plantas para estados de ansiedade ligeira a moderada, podendo ser associada com outras substâncias naturais, considerando-se, nessa situação, um suplemento alimentar. As infusões medicinais mais comuns destinam-se a combater a obstipação, contendo, por vezes, sene na sua composição. Pensa-se que um dos mecanismos pelos quais o metabolito ativo do sene induz o efeito laxativo é o aumento do peristaltismo intestinal. Apesar de o seu uso não sugerir causar dano em recém-nascidos e lactentes, não existem evidências claras em humanos (42) quanto ao seu uso na gravidez devido à possível indução de contrações prematuras, ou mesmo na amamentação, uma vez que parece ocorrer excreção deste metabolito no leite materno (43). Assim, não se pode assumir que estes produtos são inócuos, uma vez que são cada vez mais descritas interações com impacto nocivo na saúde das pessoas, existindo contraindicações para os mesmos, à semelhança do que acontece com as terapêuticas convencionais sintetizadas em laboratório (41).

5.3.3. Produtos dietéticos para alimentação especial

Estes géneros alimentícios são idealizados para satisfazer as necessidades nutricionais de determinados pacientes, sob supervisão médica, nomeadamente pessoas cujo processo de assimilação ou metabólico se encontre comprometido ou cujo estado de saúde requeira necessidades calóricas e nutricionais específicas (44,45). Os artigos mais característicos desta categoria são as fórmulas para lactentes ou crianças com erros congénitos do metabolismo (comparticipados a 100% pelo Estado mediante receita médica proveniente de determinados centros hospitalares de referência (46)), ou para adultos em determinadas situações clínicas como sarcopenia, após tratamentos de quimioterapia, doentes malnutridos associados a feridas crónicas e gestão nutricional em doentes com diabetes *mellitus*. Pude constatar que os produtos Fortimel® são bastante procurados e inclusive indicados por médicos. Durante o meu estágio, pude aplicar o algoritmo da *Nutricia* para encontrar a gama de Fortimel® que melhor se adequava à situação clínica do utente. Por outras palavras, esta ferramenta permite determinar quais as necessidades nutricionais concretas sendo que o farmacêutico

realiza as perguntas e regista as respostas do utente. No final, o programa sugere qual a gama mais indicada para a situação clínica.

5.3.4. Medicamentos de uso veterinário

Em definição e natureza de dispensa semelhantes aos medicamentos de uso humano (47), os medicamentos de uso veterinário (MUV) podem ser ou não sujeitos a receita veterinária. Por outro lado, existem produtos de uso veterinário (PUV) destinados exclusivamente à higiene e bem-estar geral do animal (47).

Neste âmbito, contactei mais frequentemente com desparasitantes internos e externos, pílulas anticoncepcionais, produtos de higiene auricular e sprays antiparasitários para pulgas e carraças. Também pude dispensar algumas receitas veterinárias, e embora exista o módulo de “Receita Veterinária” no *Sifarma*[®], este não se encontra ainda em pleno funcionamento no programa. Assim, aquando da receção de uma receita veterinária deve conferir-se a identificação da espécie animal, os medicamentos prescritos, data e vinheta do médico veterinário. Posteriormente, deve tirar-se uma fotocópia da receita veterinária e anotar em cada medicamento a quantidade de caixas dispensadas, a data da dispensa, bem como o lote e validade das mesmas. No final do atendimento, imprime-se uma segunda via do recibo que se anexa à fotocópia da receita, arquivando-se por fim em *dossier* próprio.

Os medicamentos prescritos pelo médico veterinário nem sempre correspondem com os medicamentos de uso humano. Um dos exemplos de que me recordei foi a prescrição de amoxicilina 875mg com 125mg de ácido clavulânico em caixa de 12 unidades. Atualmente, não existe nenhum laboratório que comercialize este número de unidades, pelo que foi cedida a caixa de 16 unidades, explicitando que iriam sobrar 4 comprimidos de antibiótico e que os mesmos não serviriam para um novo tratamento pelo que era aconselhado depositar as sobras na ValorMed.

5.3.5. Dispositivos médicos

Um dispositivo médico é qualquer equipamento com que se pretenda diagnosticar, prevenir, controlar, tratar uma doença, lesão ou deficiência ou que se destine ao estudo ou alteração de um processo fisiológico ou, ainda, ao controlo da contraceção em que os efeitos não são alcançados através de efeitos farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, distinguindo-o, assim, de um medicamento (48). Estes instrumentos possuem diferentes níveis de risco (baixo a alto risco) e devem ser marcados com a sigla CE de forma a poderem ser colocados no mercado e serem facilmente identificáveis (48). São exemplos de dispositivos médicos equipamentos de proteção individual, meias de

compressão, termómetros, aparelhos medidores de glicemia, preservativos e até cadeiras de rodas.

Durante o meu estágio, pude contactar com todos estes dispositivos médicos e outros, dos quais os que me suscitaram particular interesse foram dispositivos médicos para utentes ostomizados. Estes utentes beneficiam de um regime de comparticipação excecional para uma determinada lista de dispositivos médicos, mediante a apresentação de receita médica (49). Pude, algumas vezes, contactar com estes utentes e familiarizar-me com as suas necessidades, uma vez que optam normalmente por levar uma grande quantidade destes dispositivos de forma a garantir os seus cuidados autónomos por um período alargado. A farmácia Sant'Ana possui uma unidade dos dispositivos médicos mais usados por este grupo de utentes para responder face a alguma emergência dos mesmos.

Apesar de não ter contactado com nenhum problema decorrente do uso desta classe de recursos, é importante mencionar que a segurança dos mesmos é permanentemente avaliada após colocação no mercado, através do Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos (50).

5.3.6. Suplementos alimentares

Estes produtos são considerados géneros alimentícios que complementam a dieta alimentar quotidiana já que constituem fontes concentradas de nutrientes e outras substâncias com efeito fisiológico ou nutricional (51). Estas substâncias são doseadas e os suplementos podem assumir o formato de cápsulas, comprimidos, ampolas líquidas e outros, sendo que na sua cartonagem secundária deve vir inscrita a menção de “Suplemento Alimentar” (51).

Apesar da comercialização dos suplementos alimentares não ser exclusivamente realizada em farmácias comunitárias, os utentes reconhecem os conhecimentos dos profissionais de saúde e a qualidade e notoriedade das empresas produtoras. É de notar que existem precauções e contra-indicações para a toma de suplementos alimentares como, por exemplo, a toma concomitante de tetraciclinas com suplementos alimentares que contenham cálcio, ferro ou magnésio, uma vez que iões divalentes comprometerão a devida absorção desta classe de antibióticos e conseqüentemente diminuirá a sua eficácia.

Dos suplementos alimentares que mais pude contactar, destaco substâncias como magnésio que auxilia em estados de fadiga, câibras e normal funcionamento do sistema nervoso e ainda suplementos alimentares para a insónia ligeira temporária normalmente

à base de melatonina, papoíla da Califórnia, espinheiro branco, passiflora, valeriana e erva cidreira que, conjuntamente, diminuem o tempo necessário para adormecer. Alguns destes possuem tecnologia de libertação modificada dos ingredientes devido à existência de uma segunda camada de substâncias, libertando-as lentamente, sendo neste caso mais indicados para o evitar dos despertares noturnos.

Estes suplementos alimentares, na sua grande maioria, não são alvo de comparticipação pelo Estado, no entanto no fim do meu estágio, tive conhecimento da publicação de uma resolução da Assembleia da República solicitando comparticipação destes produtos para utentes com doença inflamatória intestinal, o que poderá abrir antecedentes para o reconhecimento do benefício destes produtos e conseqüentemente exigindo estudos da respetiva eficácia terapêutica (52).

5.4. Farmacovigilância

A farmacovigilância prima pela monitorização da segurança dos medicamentos durante o período de pós-comercialização, recolhendo informações e investigando relações de causalidade (53). Os principais intervenientes desta atividade são todos os profissionais de saúde e os utentes, enfatizando a importância da notificação de suspeitas de RAM ao SNF (sistema nacional de farmacovigilância) por parte destes. O portal RAM, *website* do INFARMED para a receção de RAMs, é bastante intuitivo e permite recolher todas as informações necessárias ao acontecimento que se pretende reportar.

Durante o meu estágio, infelizmente, não tive oportunidade de notificar nenhuma suspeita de RAM. No entanto, foi-me referido por uma utente que notou um inchaço significativo nos seus tornozelos, associando o início da terapêutica com amlodipina. Expliquei que efetivamente trata-se de uma RAM frequente descrita no RCM do medicamento, mas que este efeito pode ter menos impacto na qualidade de vida da utente se a mesma realizar a toma deste medicamento pela noite já que a posição de decúbito durante o sono ajudaria a drenagem de fluído e evitava, em alguma parte, este efeito. No entanto, alertei que devia ser reportado ao médico antes de qualquer alteração e reforcei a necessidade de não interromper a terapêutica e medidas não farmacológicas como a elevação dos membros inferiores e massagem dos mesmos no sentido ascendente, favorecendo a diminuição do edema.

Por outro lado, na farmácia Sant'Ana, quando se deteta o início de um novo medicamento aconselha-se sempre o utente a levar apenas uma unidade para adaptação ao tratamento, alertando-o das reações adversas mais comuns para que este possa estar atento, disponibilizando vias de comunicação para o esclarecimento de qualquer dúvida.

5.5. ValorMed

A ValorMed, através da recolha de embalagens vazias de medicamentos e medicamentos fora de uso e de prazo de validade, funciona como um agente de saúde pública e ambiental. A sensibilização e divulgação junto das pessoas permite que cada vez mais resíduos sejam geridos de forma consciente, além de promover o uso racional e correto dos medicamentos (54).

Quando o contentor da ValorMed fica cheio, este é selado e o farmacêutico responsável procede à sua saída via *Sifarma 2000*[®]. Posteriormente, é emitido um talão rubricado pelo farmacêutico que acompanha o contentor, identificando o armazenista que o transporta até à central de resíduos.

Durante o período em que decorreu o meu estágio, apercebi-me que muitos utentes conhecem e autonomamente dirigem-se ao contentor para depositar os medicamentos fora de prazo ou uso. Por outro lado, ao balcão, sempre que determinado medicamento se destina a tratamentos de curta duração ou há possibilidade de o utente não usufruir da caixa na sua totalidade incentiva-se o descarte destes medicamentos através desta iniciativa.

6. Preparação de Medicamentos Manipulados

6.1. Medicamentos Manipulados

Um medicamento manipulado é preparado a partir de fórmulas magistrais ou preparados officinais, normalmente por um farmacêutico ou sob a responsabilidade deste (55). A manipulação de matérias-primas, acondicionamento e controlo de qualidade para a preparação de um medicamento manipulado, segue legislação específica, a qual a farmácia Sant'Ana respeita (6). A necessidade de produção destes medicamentos a pequena escala prende-se com a inexistência destes no mercado seja por inviabilidade financeira por parte das indústrias farmacêuticas ou necessidade de adaptação da terapêutica às características individuais do utente, muito comum na especialidade de pediatria, por exemplo.

Após receber a prescrição médica, a preparação de um medicamento manipulado no laboratório requer a elaboração de uma ficha técnica, fundamentada em informações científicas relevantes. Esse processo deve assegurar a ausência de incompatibilidades entre excipientes, matérias-primas e o medicamento, bem como garantir um acondicionamento adequado que preserve sua eficácia e segurança. Após a receção da prescrição médica, a preparação de um medicamento manipulado no laboratório implica a elaboração de uma ficha de preparação baseada em informação científica relevante e

garantindo ausência de incompatibilidades entre os excipientes e matérias-primas e medicamento e acondicionamento que ponham em causa a eficácia ou segurança do medicamento.

Relativamente à recolha de informação técnico-científica pertinente ou para o esclarecimento de dúvidas, a farmácia Sant'Ana recorre a entidades e fontes bibliográficas reconhecidas, tal como mencionado na secção 2. Segue-se a elaboração do rótulo que contém, por lei, o nome do utente, fórmula do medicamento, lote atribuído, prazo de utilização, condições de conservação, via de administração, posologia, identificação da farmácia e DT e precauções de manuseamento (6). Adicionalmente, a farmácia inclui no rótulo identificação do médico prescriptor, quantidade dispensada, PVP e adicionalmente fornece um breve folheto informativo, elaborado pelo farmacêutico responsável com recurso a referências bibliográficas fidedignas.

Antes de qualquer manipulação, é necessário assegurar a existência de todo o material necessário, incluindo material de acondicionamento, bem como das condições de limpeza, calibração dos equipamentos e respetivo funcionamento.

Estando reunidas todas as condições de trabalho, procede-se à colocação de EPI, nomeadamente, luvas, máscara, touca para o cabelo, proteção de calçado e bata descartável. Seguidamente, inicia-se o processo de manipulação e preparação do medicamento, seguindo a ficha de preparação. Nesta registam-se todos os dados importantes referentes a este processo, como o registo da massa das matérias-primas utilizadas e dados de proveniência (lote, laboratório de origem e validade). Após a realização das operações farmacêuticas que culminam na preparação do medicamento, procede-se à verificação das suas características organolépticas, pH e quantidade preparada e, seguidamente, realiza-se o acondicionamento e coloca-se o rótulo, atribuindo-se o lote e o prazo de utilização. Antes da dispensa, um outro farmacêutico realiza uma segunda verificação da preparação do medicamento e da qualidade do mesmo.

No fim, dá-se a quebra das matérias-primas, material de acondicionamento e EPI que foram consumidos, garantindo a atualização de stocks e necessidade de compra de novas matérias-primas. É de notar que cada matéria-prima possui uma ficha de movimentações, a qual deve ser preenchida após a preparação do medicamento.

Na farmácia Sant'Ana o cálculo do PVP é realizado automaticamente de acordo com o tipo de preparação, contemplando valor da participação se aplicável. Assim, se o

medicamento preparado pertencer à lista de medicamentos manipulados comparticipados (56), o utente beneficia de uma comparticipação de 30% sob o PVP.

Durante o meu estágio, pude preparar vaselina salicilada a 10% com clobetasol (Dermovate®) para uma utente que sofre de psoríase. Pude ainda preparar suspensão oral de prednisolona a 5% para um caso de trombocitopenia imune em idade pediátrica.

6.2. Preparações extemporâneas

Alguns medicamentos produzidos industrialmente, podem não ter condições de estabilidade adequadas para a comercialização em forma farmacêutica pretendida, pelo que uma forma de contornar esse aspeto é a apresentação dos medicamentos sob forma de pós ou grânulos para suspensão oral. Assim, estes terão de ser reconstituídos com água purificada e submetidos a agitação de forma a poderem ser administrados sob a forma inicialmente definida como xarope ou suspensão oral.

Na farmácia Sant'Ana sempre que se proceda à reconstituição deste tipo de preparações, deve anotar-se em impresso próprio no laboratório o número da receita, lote e validade do medicamento a preparar, bem como da água purificada a utilizar e rubrica do operador. O medicamento preparado é dispensado, após segunda verificação da sua correta preparação, mencionando todos os cuidados de conservação e utilização deste e reforçando o seu período de estabilidade segundo o fabricante, que pode contemplar o seu armazenamento no frigorífico.

Tive a oportunidade de preparar algumas preparações extemporâneas, principalmente antibióticos usados em contexto de pediatria.

7. Outros cuidados de Saúde Pública e Educação para a Saúde prestados na Farmácia

Tal como estabelecido legalmente, as farmácias comunitárias podem oferecer à população determinados serviços (57). Como anteriormente mencionado, as farmácias comunitárias portuguesas prezam-se pela implementação de cuidados e atividades que permitem aumentar os ganhos em saúde dos utentes (2). A farmácia Sant'Ana tem desenvolvido várias ofertas neste âmbito, identificando as necessidades dos utentes, planejando a implementação de novos serviços, enquanto pretende melhorar os já enraizados.

7.1. Determinação de parâmetros bioquímicos e antropométricos

7.1.1. Glicemia capilar

A glicemia capilar é uma medida simples e rápida para a avaliação dos níveis de glicose no sangue e pode ser realizada pelo próprio ou por outro profissional. Este método revela-se importante pela sua praticidade, usando uma pequena alíquota de sangue (58). Esta análise é particularmente importante para pessoas diagnosticadas com diabetes *mellitus* ou suspeita da doença, independentemente do tipo ou da terapia com insulina, e durante a gravidez podendo ser realizada em jejum ou após a refeição, adequando os valores de referência (58,59). Somente a medição e o registo da glicemia capilar não são indicativos de um diagnóstico, mas são úteis na monitorização dos valores.

O procedimento inicia-se com a desinfecção do local da picada e enquanto se aguarda uns minutos para que a solução hidroalcoólica a 70% evapore e não interfira com os resultados, coloca-se uma tira teste no aparelho e conversa-se com o utente a fim de saber o motivo da medição ou se está diagnosticado e/ou medicado para a diabetes. Posteriormente, usando uma compressa seca limpa-se o local e uma lanceta descartável é usada para realizar a picada até que uma gota suficientemente grande de sangue se forme. Encosta-se a tira-teste à gota de sangue, sendo esta imediatamente transferida para a tira através de capilaridade. Depois de breves momentos, obtém-se o resultado, em que o farmacêutico interpreta e aconselha o utente mediante a obtenção do historial prévio, podendo questionar sobre a implementação de medidas não farmacológicas nos casos de resultados fora do intervalo normal. É importante realçar que apenas uma medição não elucida o controlo glicémico completo e que pode ser necessária maior vigilância. Na farmácia Sant'Ana os utentes dispõem ainda da possibilidade de determinação da HbA_{1c}, que pode ser bastante relevante, uma vez que espelha o controlo glicémico nos últimos três meses em vez de representar apenas um valor instantâneo.

Durante o meu estágio, pude assistir a algumas determinações de glicemia capilar, principalmente de utentes diabéticos.

7.1.2. Triglicéridos e colesterol total

Existem vários tipos de dislipidemias, mas dados relativos à prevalência de cada uma destas em Portugal mostram ser preocupantes (60), já que as dislipidemias constituem um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de aterosclerose e a associação com doenças cardíacas e cerebrovasculares. A probabilidade da ocorrência destes eventos, por vezes fulminantes e fatais, aumenta com a prática de outros comportamentos de risco, como o tabagismo e o estilo de vida sedentário.

Atualmente, a farmácia Sant'Ana dispõe de dois equipamentos que permitem a medição destes parâmetros. O equipamento CR3000® usa-se sempre que o utente queira avaliar apenas o colesterol total e os triglicéridos enquanto o cobas® b 101 permite uma melhor diferenciação nos diferentes tipos de lipoproteínas transportadoras de colesterol, resultando numa avaliação mais pormenorizada.

O procedimento para análise destes parâmetros é semelhante ao anterior no que concerne à extração da gotícula de sangue, sendo, no entanto, necessário o descarte da primeira gota. Após descarte da primeira gota, o sangue é transferido para um capilar de vidro colocado numa cuvete pré-cheia, cuja introdução no aparelho realiza a *baseline* das determinações. Posteriormente, à mesma cuvete é adicionado o reagente para a determinação do parâmetro pretendido. Este equipamento determinará os triglicéridos e o colesterol total com base na absorvância medida, tal como o cobas® b 101. Futuramente, uma vez que o CR3000® será descontinuado e uma vez que o cobas® b 101 permite a diferenciação dos diferentes tipos de colesterol, o CR3000® não será mais usado.

Uma consideração importante para realizar este teste, principalmente para a determinação de triglicéridos, é que o utente deve estar em jejum entre nove e doze horas (61). Tal como na determinação da glicemia capilar, o farmacêutico deve avaliar os resultados e aconselhar o utente com medidas não farmacológicas e, se for o caso, reforçar a adesão à terapêutica alertando para as possíveis consequências letais destas condições silenciosas.

7.1.3. Peso, altura e IMC

Este tipo de medições antropométricas são realizadas recorrendo a um equipamento automatizado, localizado na zona de atendimento. O utente pode utilizá-lo autonomamente ou solicitar ajuda a um dos colaboradores. O utente deve colocar-se em cima da balança, olhando em frente e mantendo-se imóvel até que o aparelho emita um talão com a altura, peso e IMC calculado. Sempre que seja solicitado o apoio do farmacêutico, este deve visualizar os resultados e conversar com o utente a fim de perceber a evolução ao longo do tempo, aconselhando modificações de comportamento se for caso disso.

O IMC, apesar de ser um valor prático, não é útil em todas as situações e possui algumas limitações, como não contemplar a idade ou género da pessoa avaliada, nem precisar o tipo de massa presente no corpo (muscular ou gorda).

7.1.4. Pressão arterial e frequência cardíaca

Estima-se que, em Portugal, a prevalência de HTA seja de 42,6% (62), pelo que a medição regular dos valores de pressão sistólica e diastólica e da frequência cardíaca são muito importantes para a compreensão do controlo da doença.

Na farmácia Sant'Ana, a PA pode ser medida recorrendo a um aparelho automatizado ou no GAP usando um esfigmomanómetro digital. Em ambos os casos, a presença de um farmacêutico torna-se essencial para a análise dos valores e para o aconselhamento de medidas não farmacológicas e, se for o caso, reforço da adesão à terapêutica. Durante o meu estágio, foi-me muitas vezes, solicitada a medição da PA, pelo que primeiramente pedia ao utente que medisse a PA no equipamento automatizado. Após supervisão do seu uso e análise dos valores obtidos, conversava com o utente a fim de saber se o mesmo possui diagnóstico de HTA ou se há algum motivo que o levou a dirigir-se à farmácia para a realização da medição. Nos casos em que o equipamento automático não mede corretamente a PA opta-se por repetir a medição usando o esfigmomanómetro digital existente no GAP. O farmacêutico deve analisar os valores, referir medidas não farmacológicas e cuidados a ter com alimentação principalmente no que concerne ao uso excessivo de sal e reforçar a adesão à terapêutica se necessário.

7.2. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis

Uma vez que o meu estágio foi realizado fora da época de vacinação que abrange as farmácias comunitárias, este serviço foi usado esporadicamente, principalmente por utentes que necessitavam que lhes fosse administrado determinado medicamento injetável. Ainda assim, pude fazer parte deste processo já que é necessário coordenar a data de administração pretendida pelo utente com os farmacêuticos que possuem o curso de administração de vacinas e injetáveis.

8. Contabilidade e Gestão

8.1. Conferência e faturação do receituário

Mensalmente, todas as receitas eletrónicas materializadas e manuais são conferidas e faturadas para que a farmácia possa ser reembolsada quanto ao valor da comparticipação do Estado. Inicialmente, cada receita deve ser organizada sequencialmente para que cada lote possa ser facilmente conferido. Assim, através do *Sifarma 2000*[®], são emitidos os verbetes de identificação de lote correspondente a cada organismo de comparticipação. Cada verbete contém informações relativas a cada receita de cada lote, sendo que cada um pode conter no máximo 30 receitas. Cada verbete depois de ser conferido, deve ser carimbado anexando-se ainda o resumo de lote.

As receitas faturadas ao SNS são enviadas através do correio para o CCMSNS, enquanto receitas faturadas a outras entidades são enviadas para a ANF que se encarrega da sua entrega aos respetivos organismos. Em ambos os casos, é anexada uma fatura que demonstra o resumo de cada uma das receitas, incluindo o valor pago pelo utente e participação.

Todas as receitas enviadas podem ser devolvidas quando se detetam irregularidades por parte das entidades de participação. Nesse caso, a farmácia deve corrigir os erros e posteriormente enviar a receita devolvida para nova conferência e aguardar a transferência do valor da participação. Esta tarefa de conferência e faturação às entidades de participação é realizada pela DT, a qual teve oportunidade de auxiliar no último dia do mês de maio.

8.2. Conferência de psicotrópicos, estupefacientes e benzodiazepinas

Mensalmente, os talões-resumo emitidos sempre que se realize a dispensa de psicotrópicos e estupefacientes, sendo organizados sequencialmente e conferem-se quanto à informação contida nestes, nomeadamente erros ortográficos e ausência de dados nos documentos impressos, comparando-os com o registo informático impresso através do *Sifarma*[®].

A deteção de erros neste contexto foi uma tarefa que me foi delegada no fim de cada mês e na qual pude constatar que, por vezes, a morada ficava incompleta e havia necessidade da sua introdução manualmente.

Além disso, anualmente, é necessário o envio do relatório de entradas e saídas deste grupo de medicamentos, bem como de benzodiazepinas dispensadas na farmácia.

9. Análise SWOT

Tabela 3. Análise SWOT referente a Farmácia Comunitária

Pontos fortes	Pontos fracos
<ul style="list-style-type: none"> ● Método <i>Kaizen</i> como ferramenta de comunicação entre equipa ● Localização geográfica ● Formação contínua dos colaboradores 	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso do sistema <i>Sifarma</i>[®] em duas versões diferentes, principalmente no módulo de encomendas
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none"> ● Realização de entregas ao domicílio ● Implementação da preparação individualizada da medicação ● Instalação de encapsulador para a preparação de 	<ul style="list-style-type: none"> ● Rutura ou dificuldade de distribuição de medicamentos ● Capacidade económica dos utentes

medicamentos manipulados

- Alargamento e concretização de novos serviços farmacêuticos e cuidados prestados à população
-

10. Referências

1. NetFarma. O papel do farmacêutico comunitário [Internet]. [Citado a 24 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.netfarma.pt/o-papel-do-farmacutico-comunitario/>
2. Ordem dos Farmacêuticos. A Farmácia Comunitária [Internet]. [Citado a 24 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 53/2007 de 8 de março. Diário da República n.º 48/2007, Série I. Versão Consolidada. [Citado a 25 de junho de 2024]
4. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 172/2012 de 1 de agosto. Diário da República n.º 148/2012, Série I de 2012-08-01 [Citado 27 de junho de 2024]
5. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República n.º 168/2007, Série I de 2007-08-31. Versão consolidada. [Citada a 9 de julho de 2024]
6. Ministério da Saúde. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004, Série I-B de 2004-06-02
7. Ministério da Saúde – INFARMED. Deliberação n.º 1500/2004 de 29 de dezembro, Diário da República n.º 303/2004, Série II de 2004-12-29
8. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária. 2015. [Citado a 15 de julho de 2024]
9. União de Associações do Comércio e Serviços. ANF – Associação Nacional de Farmácias (Caso de estudo) [Internet]. [Citado a 10 de julho de 2024]. Disponível em: https://uacs.pt/media/139/File/CasosEstudos/EstudoCaso_AssociacaoNacionalFarmacias.pdf.
10. Grupo maisfarmácia [Internet]. [Citado a 11 de julho de 2024] Disponível em: <https://www.maisfarmacia.org/>
11. Kaizen™ Institute. What is Kaizen [Internet]. [Citado a 11 de julho de 2024]. Disponível em: <https://kaizen.com/what-is-kaizen/>
12. Ministério da Saúde - INFARMED. Deliberação n.º 414/CD/2007, de 29 de outubro.
13. Ministério da Saúde - INFARMED. Deliberação n.º 1504/2004, de 30 de dezembro. Diário da República n.º 304/2004, Série II de 2004-12-30
14. Observador e Agência Lusa. Infarmed alarga lista para 137 medicamentos com exportação suspensa [Internet]. [Citado a 13 de julho de 2024]. Disponível em:

<https://observador.pt/2023/02/07/infarmed-alarga-lista-para-137-medicamentos-com-exportacao-suspensa/>

15. Ministério da Saúde – INFARMED. Circular Informativa n.º 019/CD/100.20.200, de 15 de fevereiro de 2015. Projeto Via Verde do Medicamento.
16. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho. Diário da República n.º 105/2015, Série I. Versão Consolidada.
17. Polygon. *Monitoring Humidity in Pharmaceutical Storage* [Internet]. [Citado a 15 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.polygongroup.com/en-US/blog/monitoring-humidity-in-pharmaceutical-storage/#:~:text=Ideal%20Environment%20and%20Humidity%20for%20Pharmaceuticals&text=Relative%20humidity%20levels%20of%2060,Keeping%20drugs%20away%20from%20light>
18. Ministério da Saúde – INFARMED. Circular Informativa n.º 108/CD/100.20.200, de 1 de setembro de 2017. Implementação dos dispositivos de segurança nos medicamentos de uso humano
19. Ministério da Saúde. Portaria n.º 224/2015 de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015, Série I de 2015-07-27. Versão consolidada
20. Ministério da Saúde, INFARMED, Administração Central do Sistema de Saúde. 2024. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. [Citado a 19 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Prescri%C3%A7%C3%A3o/bcdob378-3b00-4ee0-9104-28dodbob7872
21. Ministério da Saúde – INFARMED. Deliberação n.º 70/CD/2012, de 24 maio
22. Ministério da Saúde – INFARMED. Deliberação n.º 32/CD/2023 de 28 de abril
23. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio. Diário da República n.º 93/2010, 1º Suplemento, Série I. Versão Consolidada.
24. INFARMED. Regimes excecionais de comparticipação [Internet]. [Citado a 22 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-competicacao>
25. Ministério do Trabalho, Solidariedade e Segurança Social. Decreto-Lei n.º. 37/2024, de 28 maio. Diário da República n.º 103/2024, Série I de 2024-05-28. Versão Consolidada.
26. Ordem dos Farmacêuticos. Medicamentos genéricos. 2023 [Internet]. [Citado em 22 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/artigos/medicamentos-genericos/>

27. Ordem dos Farmacêuticos. Regulamento n.º1015/2021, de 20 de dezembro. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. Diário da República n.º 244/2021, Série II de 2021-12-20. Versão Consolidada. [Citado a 28 de agosto de 2024].
28. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 128/2023, de 26 de dezembro. Diário da República n.º 247/2023, Série I
29. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Diário da República n.º 167/2006, Série I. Versão Consolidada.
30. Ministério do Trabalho, Solidariedade e Segurança Social e Saúde. Portaria n.º 287/2016 de 10 de novembro. Diário da República n.º 216/2016, Série I. Versão Consolidada
31. Ministério das Finanças e da Saúde. Portaria n.º 18-A/2015, de 2 de fevereiro. Diário da República n.º 22/2015, 1º Suplemento, Série I
32. Observador. Unidades de Saúde Familiar apontam falta de 1.125 médicos de família [Internet]. [Citado a 1 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://observador.pt/2023/12/05/unidades-de-saude-familiar-apontam-falta-de-1-125-medicos-de-familia/>
33. Ministério da Saúde. Despacho n.º 17690/2007, de 10 de agosto. Diário da República n.º 154/2007, Série II.
34. Saúde – Gabinete da Ministra. Despacho n.º 5315/2020 de 7 de maio. Diário da República n.º 89/2020, Série II
35. Saúde – Gabinete da Ministra. Despacho n.º 4270-C/2020 de 7 de abril. Diário da República n.º 69/2020, 3º Suplemento, Série II
36. Presidência do Conselho de Ministros. Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro. Diário da República n.º 250/2023, Série I
37. Ministério da Saúde. Portaria n.º 106/2024/1, de 14 de março. Diário da República n.º 53/2024, Série I
38. Parlamento do Conselho Europeu. Regulamento (CE) n.º 1223/2009 de 30 de novembro
39. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro. Diário da República n.º 185/2008, Série I de 2008-09-24. Versão Consolidada. [Citado a 11 de setembro de 2024]
40. Petrovska, Biljana Bauer. *Historical Review of Medicinal Plants' Usage. Pharmacognosy Reviews*, vol. 6, n.º 11, 2012, p. 1. DOI.org ([10.4103/0973-7847.95849](https://doi.org/10.4103/0973-7847.95849)). [Citado a 15 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3358962/>
41. Conway, Peter. *Phytotherapy in Context. The Consultation in Phytotherapy*, Elsevier, 2011, pp. 1–38. DOI.org ([10.1016/B978-0-443-07492-9.00007-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07492-9.00007-2)). [Citado

- a 15 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/phytotherapy>
42. *Risk Assessment for Senna during Pregnancy. Pharmacology*, vol. 44, n.º 1, 1992, pp. 20–22. DOI.org (10.1159/000138948). [Citado a 16 de setembro de 2024] <https://karger.com/pha/article-abstract/44/Suppl.%201/20/270161/Risk-Assessment-for-Senna-during-Pregnancy?redirectedFrom=fulltext>
 43. Resumo das Características do Medicamento. Pursennide. [Internet]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
 44. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro. Diário da República n.º 219/2008, Série I. Versão Consolidada.
 45. Direção Geral de Alimentação e Veterinária. Alimentos para Grupos Específicos. [Internet]. [Citado a 23 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/faq/conteudo/alimentacao/alimentacao-humana/seguranca-alimentos/alimentos-para-grupos-especificos/>
 46. Ministério da Saúde - Gabinete do Secretário de Estado da Saúde. Despacho n.º 25822/2005 de 15 de dezembro. Diário da República n.º 239/2005, Série II. Alterado pelo Despacho n.º 4326/2008, de 19 de fevereiro. Diário da República n.º 35/2008, Série II
 47. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de julho. Diário da República n.º 145/2008, Série I. Versão Consolidada.
 48. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho. Diário da República n.º 115/2009, Série I. Versão Consolidada.
 49. Ministério da Saúde. Portaria n.º 284/2016 de 4 de novembro. Diário da República n.º 212/2016, Série I. Versão Consolidada
 50. Ministério da Economia e da Saúde. Portaria n.º 196/2004, de 1 de março. Diário da República n.º 51/2004, Série I-B
 51. Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho. Diário da República n.º 147/2003, Série I-A. Versão Consolidada
 52. Assembleia da República. Resolução da Assembleia da República n.º 51/2024, de 9 de julho. Diário da República n.º 131/2024, Série I
 53. INFARMED. Perguntas Frequentes. [Internet]. [Citado a 25 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia

54. ValorMed. Como Fazemos. [Internet]. [Citado a 26 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://valormed.pt/como-fazemos/processo/>
55. Ordem dos Farmacêuticos. O que são medicamentos manipulados. [Internet]. [Citado a 29 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-que-sao-medicamentos-manipulados/>
56. Ministério da Saúde. Portaria n.º 160/2023, de 12 de junho. Diário da República n.º 112/2023, Série I.
57. Ministério da Saúde. Portaria n.º 1429/2007 de 2 de novembro. Diário da República n.º 211/2007, Série I. Versão Consolidada
58. Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. [Internet]. [Citado a 1 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.spedm.pt/uploads/glandulas_doencas_folhetos/medicao_de_glicemia_capilar.pdf
59. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 002/2011, de 14 de janeiro - Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf>
60. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. [Internet]. [Citado a 2 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf
61. Mayo Clinic. *Cholesterol test*. [Internet]. [Citado a 2 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/cholesterol-test/about/pac-20384601>
62. SNS 24. Hipertensão Arterial. [Internet]. [Citado a 2 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>

Apêndice 1

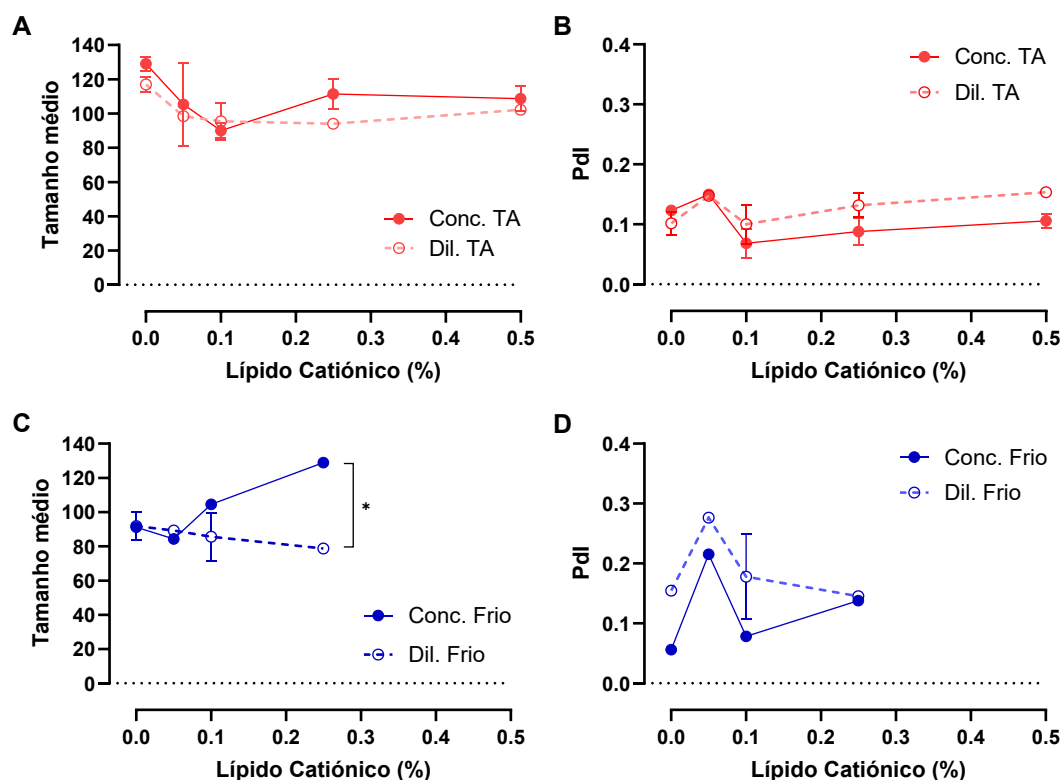


Figura Apêndice 1. Influência da percentagem de lípido catiônico e da temperatura no tamanho médio das partículas nas nanoemulsões concentradas (A) e diluídas (C) e índice de polidispersão nas nanoemulsões concentradas (B) e diluídas (D). Os resultados apresentados graficamente correspondem à média \pm desvio padrão de n=1-3 lotes independentes, cada um medido com, no mínimo, 2 replicados em cada lote. Dil., diluída.

Anexo 1

Descrição do procedimento do ensaio de permeação e segurança (realizado por outra investigadora)

Segurança *in vitro* e permeação de segesterona em tecido nasal humano

O modelo comercial *MucilAir*TM (Epithelix Sàrl, Geneva, Switzerland) foi usado como modelo *in vitro* da mucosa nasal respiratória humana. Este sistema é um modelo tridimensional que contém células completamente diferenciadas, obtido de doadores saudáveis. Os enxertos de tecido foram colocados em poços com uma área de 0,33cm² e mantidos numa incubadora a 37 °C com 5% de CO₂ e tratados de acordo com as instruções e recomendações do fabricante. O meio *MucilAir*TM foi renovado a cada 2-3 dias e o muco foi lavado a cada 3 semanas do lado apical dos enxertos, com tampão Bicarbonato de Krebs-Ringer (KRB) previamente equilibrado na incubadora a 37 °C com

5% de CO₂. Posteriormente, esta solução foi cuidadosamente removida e a placa foi novamente colocada na incubadora.

A segurança *in vitro* das formulações no tecido nasal humano foi avaliada neste modelo. Para tal, realizaram-se três ensaios distintos: medição da resistência elétrica transepitelial (TEER) de forma a avaliar a integridade da barreira epitelial, o ensaio de redução da resazurina para avaliar o metabolismo celular/viabilidade celular e ainda a semi-quantificação da libertação de lactato desidrogenase (LDH) para o meio basal para estudar a morte/lise celular.

A remoção do muco e as leituras de resistência dos tecidos para o cálculo de TEER foram realizadas três dias antes do ensaio. No dia do ensaio, uma placa independente de 24 poços, contendo apenas 400 µL de meio de cultura, foi colocada na incubadora para equilibrar a 37 °C com 5% de CO₂ durante aproximadamente 15 minutos. Nas placas de 24 poços com *MucilAir*TM, os tratamentos foram realizados adicionando-se 16,5 µL de cada formulação a testar ou soluções controlo (NaCl a 0,9%, cloreto de benzalcónio a 0,2% e Triton X-100 a 1%) ao lado apical dos enxertos. Seguidamente, a placa foi incubada durante 30 minutos nas condições previamente descritas. Os enxertos foram transferidos para uma nova placa de 24 poços contendo tampão KRB pré-aquecido e o meio restante do lado basal foi armazenado a 4 °C para posterior quantificação de LDH e Nestorone®. Depois foram adicionados 200 µL do tampão KRB equilibrado ao lado apical para leitura da resistência dos tecidos. Finalmente, o tampão KRB foi removido e as células foram transferidas para uma nova placa contendo 400 µL de solução de resazurina preparada em tampão KRB previamente equilibrado. Nestas células foram ainda adicionados 200 µL da mesma solução de resazurina ao lado apical e a placa foi então incubada durante 1 hora. No final da incubação, 180 µL da solução de resazurina em branco e da solução incubada no lado apical de cada enxerto foram transferidos para uma placa de 96 poços para quantificação da redução da resazurina. As células foram transferidas para poços com KRB, lavadas e depois novamente transferidas e incubadas com meio de cultura fresco.

Semi-quantificação de lactato desidrogenase (LDH)

Do meio de cultura removido do lado basal de cada enxerto, 50 µL deste foram adicionados a cada enxerto numa placa de 96 poços de baixa absorvância na faixa do UV (UV-STAR®, Greiner Bio-One). Simultaneamente, o meio basal do poço controlo positivo lisado com 1% Triton X-100 foi diluído em meio em branco para traçar uma curva de calibração semiquantitativa de diferentes concentrações relativas de LDH (0 – 100% LDH) e depois adicionado à mesma placa (50 µL/poço). A cada um destes poços

contendo meio foram adicionados 200 μL de NADH (253 mM), seguidos de 25 μL de piruvato (15 mM). Finalmente, a absorvância foi medida a 340 nm num espectrofotômetro de placas (Bio-Rad Laboratories, Hercules, EUA) após 3 horas da adição do piruvato. A redução da absorvância de NADH foi calculada como a diferença entre o poço de meio fresco (0% LDH) e o poço de teste/referência, com os resultados a serem interpretados usando a equação obtida a partir da curva de calibração de LDH. A linearidade foi atingida entre as concentrações de 0% e 25%, sendo a liberação de LDH normalizada e calculada subtraindo o LDH quantificado nos controlos negativos (poços com NaCl a 0,9%).

Resistência elétrica transepitelial (TEER)

Para as medições da resistência dos tecidos, foi utilizado um medidor de V/Ω epitelial (EVOMTM) da *World Precision Instruments* (Sarasota, Florida, EUA). O KRB foi colocado numa placa de Petri e incubado a 37 °C com 5% de CO₂ durante aproximadamente 15 minutos para atingir o equilíbrio. O eletrodo do EVOMTM foi descontaminado e depois colocado em KRB estéril à temperatura ambiente durante cerca de 2 a 3 minutos. Para a medição, foram adicionados 200 μL de KRB pré-equilibrado ao lado apical dos enxertos, seguido da inserção do eletrodo EVOMTM e registo do valor medido. Posteriormente, o eletrodo foi novamente descontaminado e a solução de KRB que tinha sido previamente colocada no lado apical dos enxertos foi cuidadosamente removida sem danificar o tecido e a placa foi devolvida à incubadora. O valor de TEER dos tecidos ($\Omega \cdot \text{cm}^2$) foi calculado usando tendo em conta a área dos poços da placa.

Ensaio de redução da resazurina

A medição da fluorescência da resazurina reduzida foi realizada a partir de uma placa de 96 poços num espectrofotômetro (SpectraMax Gemini EM, Molecular Devices, San Jose, CA), com comprimentos de onda de excitação e emissão de 544 e 590 nm, respetivamente. A percentagem de viabilidade foi calculada em comparação com a fluorescência média dos poços de controlo negativo (meio de cultura celular juntamente com resazurina).

Ensaio de acetato de segesterona por HPLC-UV-Vis/DAD

A quantificação de Nestorone® por HPLC foi realizada utilizando um sistema de Cromatografia Líquida LC-2010A HT acoplado a um detetor de matriz de díodos SPD-M20A, controlado automaticamente pelo *software* de aquisição de dados *LabSolutions* 5.52, da Shimadzu (Quioto, Japão). A separação cromatográfica foi realizada a 30 °C numa coluna de fase reversa (C18, 55 \times 4 mm, tamanho de partícula de 3 μm) protegida

por uma pré-coluna de fase reversa (C18, 4 × 4 mm, tamanho de partícula de 5 µm), ambas modelos LiChroCART® Purospher® STAR (Merck, Darmstadt, Alemanha). A eluição isocrática foi feita com uma fase móvel contendo uma mistura filtrada e desgaseificada de metanol:água (50:50, v/v), bombeada a 1 mL/min. O volume de injeção da amostra foi de 20 µL e a detecção de Nestorone® foi realizada a 241 nm em corridas de 5 minutos.

Uma solução stock de Nestorone® foi preparada em metanol a uma concentração de 1 mg/mL. A partir desta, foi também preparada uma solução intermédia a 10 µg/mL por diluição em metanol. Diferentes soluções para a curva de calibração (0,05; 0,1; 0,498; 0,996; 2,491; 4,982; 9,963 e 24,908 µg/mL) e amostras de controlo de qualidade (QC) (0,05; 0,149; 12,454 e 22,417 µg/mL) foram preparadas por diluição das soluções stock ou intermédias na fase móvel (mistura metanol/água 50:50, v/v).

A seletividade relativamente aos excipientes da composição da formulação foi determinada através da análise de amostras em branco devidamente diluídas das diferentes ME e NE na fase móvel. A linearidade foi testada usando curvas de calibração preparadas de forma independente em três dias diferentes, consistindo em oito padrões de calibração abrangendo uma gama de concentrações de 0,05 – 24,908 µg/mL, sendo 0,05 µg/mL o limite inferior de quantificação (LLOQ). Os dados obtidos foram submetidos a uma análise de regressão linear ponderada, tendo sido selecionado o fator de ponderação $1/x^2$. A precisão e exatidão intra e interdiária foram avaliadas através da análise de amostras QC com concentrações de Nestorone® representativas da gama de calibração [LLOQ (QCLLOQ) = 0,05 µg/mL, QC1 = 0,149 µg/mL, QC2 = 12,454 µg/mL e QC3 = 22,417 µg/mL], preparadas de forma independente em quintuplicado no mesmo dia (n = 5), e em triplicado em três dias consecutivos (n = 3), respetivamente.