



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária, Hospitalar e Investigação**

Catarina Raquel Abreu Ramos

Relatório de estágio para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Rita Palmeira de Oliveira
Coorientadora: Mestre Susana Pinto
Coorientadora: Mestre Rita Monteiro Machado

Covilhã, outubro de 2017

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais por todos os sacrifícios que fazem por mim, por tudo o que são, e por tudo naquilo que me tornaram. Obrigado por sempre confiarem em mim e pelo apoio incondicional, mesmo quando não havia tempo para explicações. Obrigado à minha avó que iria orgulhar-se de ver a neta “doutora”. Aos meus tios e primos.

Aos meus orientadores Professora Doutora Rita Palmeira, Mestre Susana Pinto e Mestre Rita Machado, pelo profissionalismo e dedicação com que agarraram este trabalho, e pela confiança que sempre me transmitiram. À Farmácia Sant’Ana e Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira por fazerem de mim uma melhor profissional.

A todos os meus amigos de sempre e aos amigos que fiz durante estes cinco anos, e que certamente também permanecerão para sempre na minha vida. À Mariana por dizer tudo, sem dizer nada. És um exemplo de que as verdadeiras amizades não são quebradas pelo tempo. Ao Rodri por ser um irmão que me desafia constantemente. Que esta caminhada que iniciamos juntos, seja repleta de sucesso. À Capucho que desde o primeiro dia foi uma pessoa genuína e que me fez perceber que com os amigos só temos de ser nós próprios. Obrigado por toda a alegria que trazes à minha vida. À Joana que me conquistou devagarinho, mas que tenho a certeza que será uma melhor amiga para sempre. Obrigado por teres sido um pilar durante os momentos mais difíceis, e ouvires todos os meus desabafos. À Ivoneth, cuja amizade sempre revelou o melhor de mim. Obrigado por me ensinares a viver cada dia como se fosse o último, por me fazeres chorar a rir, e pela esperança que tens em mim. Ao Zé por sempre acreditar em mim, às vezes mais do que eu própria, e me aceitar por aquilo que sou. Obrigado por todos os sábios conselhos. A todos aqueles que no mundo do associativismo e da vida académica sempre puxaram por mim e nunca duvidaram das minhas capacidades. Às minhas afilhadas Cláudia e Carolina que pensam que sou a melhor, e à de coração, Constança, para a qual espero ser um exemplo.

No culminar da minha experiência académica e início de vida profissional, tive oportunidade de ouvir um grande sábio dizer: "Hoje em dia procuramos pessoas que erram, porque só erra quem tenta, quem faz, quem inova". Foi isso que fiz ao abraçar este projeto tão desafiante que me foi proposto. Errei, e errei outra vez, mas no fim acertei, porque no final bate tudo certo. Em todos os momentos que errei, aprendi e superei-me a mim própria. É isso que vou continuar a fazer por toda a minha vida profissional e pessoal, a desafiar-me, a errar e a aprender. Obrigado a todos aqueles que me acompanharam e me ensinaram a não ter medo de errar.

"Don't worry, be crappy!"
Guy Kawasaki

Resumo

A presente dissertação está inserida na unidade curricular de Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, e está organizada em três capítulos distintos: investigação laboratorial, estágio em Farmácia Hospitalar, e por último, estágio em Farmácia Comunitária.

A prednisolona é um fármaco corticosteroide utilizado como terapêutica de doenças do foro imunológico e inflamatório e como adjuvante anti-emético em doentes submetidos a quimioterapia ou radioterapia, na população adulta e pediátrica. Atualmente, existe comercialmente disponível, para administração por via oral, na forma de comprimidos. Uma vez que a deglutição destes comprimidos pela população pediátrica com menor idade pode ser difícil recorre-se, na prática, à trituração dos comprimidos e suspensão extemporânea em água ou, em alternativa, à administração sob a forma de uma suspensão oral manipulada. A prednisolona tem sabor amargo, mesmo após suspensão em veículo doce e aromatizado, o que diminui a adesão à terapêutica, particularmente das crianças. Esta investigação laboratorial teve como objetivo principal o desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona, perspectivadas como medicamento manipulado passível de ser preparado em farmácias, por forma a mascarar as características organoléticas indesejáveis do fármaco, e assim, aumentar a adesão à terapêutica por parte da população pediátrica. Avaliaram-se as gomas orais quanto às suas características organoléticas, massa e espessura, textura, desagregação, e foi ainda realizada uma pré-avaliação da palatibilidade das bases. Das 17 formulações preparadas foram selecionadas 4 formulações que se caracterizaram pela sua cor amarela, transparência e odor a banana, apresentando espessura e massa média adequada à administração na população pediátrica. A incorporação de prednisolona nas gomas orais não afetou a sua homogeneidade e características organoléticas em análise nesta fase. A análise texturométrica revelou diferenças entre as formulações de base consoante a sua composição (nomeadamente pela presença de goma xantana). Todas as formulações em teste se desagregaram aos 2 minutos de ensaio. A goma oral apresenta características que a tornam passível de ser manipulada a uma escala oficial, podendo ser preparada de forma simples e rápida nos serviços farmacêuticos recorrendo ao material de laboratório e equipamento de uso corrente nestas instalações. A realização de testes de palatibilidade das formulações permitirão avaliar o sucesso desta abordagem na redução da perceção do sabor amargo da prednisolona.

O estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Sant'Ana, na Covilhã, entre os dias 20 de março e 2 de junho de 2017. Sob a orientação do Dra. Paula Bártolo, foi-me dada a oportunidade de integrar uma equipa de trabalho, e experienciar o funcionamento de uma farmácia com todas as funções e responsabilidades do farmacêutico neste âmbito profissional.

O estágio em Farmácia Hospitalar foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira, entre os dias 23 de janeiro e 17 de março de 2017, sob orientação da Dra. Olímpia Fonseca, apresenta a realidade farmacêutica da área contextualizada na atual conjuntura ética, legal e financeira inerente.

Palavras-chave

Formulação, Goma Oral, Prednisolona, Pediatria, Caracterização Organolética, Análise Texturométrica, Desagregação, Palatibilidade, Farmácia Comunitária, Farmácia Hospitalar.

Abstract

This dissertation is part of a curricular unit named Internship of Integrated Master of Pharmaceutical Sciences. It's organized into three distinct parts: research component, Community Pharmacy traineeship and lastly Hospital Pharmacy traineeship.

Prednisolone is a corticosteroid used in immune and inflammatory diseases as well as adjunctive anti-emetic therapy in adult and pediatric patients undergoing chemotherapy or radiation therapy. It's currently commercially available for oral administration in the form of tablets. Since swallowing of these tablets may be difficult for the younger pediatric population extemporaneous (tablet grinding and suspension in water) or compounded alternatives (oral suspension) are used in clinical practice. Prednisolone has a bitter taste, even after suspension in a sweet and flavored vehicle, which decreases adherence to therapy, particularly by children. The main objective of this research is to develop formulations of prednisolone oral gums, designed as compounded medications capable of being prepared in pharmacies, in view of masking the undesirable organoleptic characteristics of the drug, therefore increasing compliance of the pediatric population. Oral gums were studied concerning some organoleptic characteristics, mass and thickness, texture, disintegration. A pre-test of palatability of the bases was also performed. Of the 17 formulations prepared, 4 formulations were selected which were characterized by their yellow color, transparency and banana smell, presenting thickness and average mass adequate for administration in the pediatric population. The incorporation of prednisolone in oral gums didn't affect its homogeneity and organoleptic characteristics under analysis at this stage. The texturometric analysis revealed differences between the base formulations according to their composition (by the presence of xanthan gum). All formulations under test were disaggregated within 2 minutes of assay. Oral gum has characteristics that make it capable of being handled on an officinal scale, and can be prepared simply and quickly in pharmaceutical services using laboratory material and equipment commonly used. The palatability tests of the formulations will allow to evaluate the success of this approach in reducing the perception of the bitter taste of prednisolone.

The Community Pharmacy traineeship was conducted in Pharmacy Sant'Ana, in Covilhã, between March 20th and June 2nd, 2017. Under the guidance of Dr. Paula Bártolo, I was given the opportunity to join a team and experience the working of a pharmacy with all functions and responsibilities carried out by the pharmacist in this professional field.

The Hospital Pharmacy traineeship conducted in the Pharmaceutical Services of Centro Hospitalar Cova da Beira, between January 23th and June 17th of 2017, under the guidance of Dr. Olímpia Fonseca, describe the pharmaceutical reality on this field, as well as all ethical, legal and financial matters related to it.

Keywords

Formulation, Oral gum, Prednisolone, Pediatrics, Organoleptic Characterization, Texturometric Analysis, Disintegration, Palatability, Community Pharmacy, Hospital Pharmacy

Índice

Capítulo 1: Investigação - Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona	1
1. Introdução	1
2.1. Terapêutica medicamentosa para a população pediátrica: especificidades, limitações e desafios.....	2
2.2. Formas farmacêuticas orais “alternativas” para pediatria	6
2.3. Medicamentos manipulados em pediatria	11
3. Objetivos	14
4. Material e métodos	15
4.1. Matérias-primas e reagentes.....	15
4.2. Equipamentos.....	17
4.3. Preparação das gomas orais.....	17
4.4. Caracterização tecnológica das formulações	19
4.5. Pré-avaliação da palatibilidade.....	21
5. Resultados e Discussão	21
5.1. Caracterização tecnológica das formulações	21
5.2. Pré-avaliação da palatibilidade.....	32
6. Conclusão	33
7. Perspetivas futuras	34
8. Referências bibliográficas	34
Capítulo 2: Estágio em Farmácia Hospitalar	40
1. Introdução	40
2. Organização e gestão dos Serviços Farmacêuticos	40
2.1. Seleção de medicamentos.....	41
2.2. Sistemas e critérios de aquisição	41
2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos	43
2.4. Armazenamento	43
3. Distribuição	46
3.1. Sistema tradicional ou clássico com base em stocks pré-definidos	46
3.2. Sistema de reposição de stocks nivelados pré-definidos	47
3.3. Distribuição semiautomática através do <i>PyxisTM</i>	47
3.4. Distribuição individual diária em dose unitária	48
3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório e de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes)	50
4. Farmacotecnia	55
4.1. Reconstituição de fármacos citotóxicos	56
4.2. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras misturas injetáveis estéreis	58
4.3. Preparação de manipulados não estéreis.....	59
4.4. Preparação de água purificada	61
4.5. Reembalagem	61
5. Farmácia Clínica	62
5.1. Consulta Farmacêutica	62
5.2. Acompanhamento da visita clínica	62
5.3. Farmacocinética clínica.....	63
7. Farmacovigilância	63
8. Ensaio clínicos	64

9. Informação e gestão de risco do medicamento	65
9.1. Informação do medicamento	65
9.2. Normas e sinalética de segurança: gestão de risco do medicamento	67
10. Comissões técnicas	67
11. Qualidade, certificação e acreditação	68
12. Conclusão	69
13. Referências Bibliográficas	69
Capítulo 3 – Estágio em Farmácia Comunitária	71
1. Introdução.....	71
2. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Sant’Ana	72
2.2. Localização geográfica e caracterização dos utentes.....	72
2.2. Instalações e equipamentos	72
2.2. Recursos humanos.....	75
3. Fontes de informação e documentação científica	76
4. Medicamentos e outros produtos de saúde	77
5. Aprovisionamento e armazenamento.....	78
5.1. Encomendas e critérios de seleção de um fornecedor.....	78
5.2. Receção e conferência das encomendas	79
5.3. Armazenamento e suas condições	80
5.4. Controlo de <i>stocks</i> e de prazos de validade	81
5.5. Reclamações e Devoluções.....	81
6. Atendimento	82
6.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento.....	82
6.2. Farmacovigilância	83
6.3. Programa VALORMED.....	84
6.4. Dispensa de medicamentos.....	84
6.5. Automedicação e indicação farmacêutica.....	88
7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde.....	89
7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	89
7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial.....	90
7.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos).....	90
7.4. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)	91
7.5. Dispositivos médicos	91
8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia	92
9. Preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas	92
10. Conferência e faturação do receituário dispensado	94
11. Conclusões	94
12. Referências Bibliográficas	95
Anexo.....	i

Lista de Figuras

Figura 1.1- Dureza, em gramas, das formulações 1A, 2A, 2B, 7A, 7B, 8B, 9A, 9B (média de n=3 medições por formulação e desvio padrão).

Figura 1.2- Dureza, em gramas, das formulações com prednisolona 10A e 10B, e respectivas formulações base 7B e 9A (média de n=3 medições por formulação, em triplicado e desvio padrão).

Figura.1.3- Perfil da textura das formulações 7B, 9A, 10A e 10B, e do respectivo comparador comercial: (A) Dureza, em g; (B) Adesividade, em g/seg; (C) Resiliência, em %; (D) Coesividade; (E) Elasticidade, em %; (F) Mastigabilidade (média de n=3 medições por formulação e desvio padrão).

Figura 3.1- Fluxograma que descreve as diferentes etapas do processo de dispensa do medicamento, segundo o manual de boas práticas farmacêuticas.

Lista de Tabelas

[1linha de intervalo]

Tabela 1.1- Classificação da população pediátrica, em sobpopulações, adotada pela FDA e EMA

Tabela 1.2- Correspondência dos termos gerais de goma oral, goma para mascar medicamentosa, pastilha e pastilha mole, da FP, com as respectivas designações da EMA e da FDA

Tabela 1.3- Prednisolona: posologia, indicações terapêuticas, reações adversas, contraindicações, interações e observações.

Tabela 1.4- Perfil alvo da qualidade do produto “Gomas orais de prednisolona”

Tabela 1.5- Funções e características tecnológicas dos excipientes selecionados para a formulação de gomas orais.

Tabela 1.6- Composição qualitativa e quantitativa das diferentes formulações testadas.

Tabela 1.7 - Caracterização das formulações.

Tabela 1.8- Método de preparação das formulações de gomas orais de prednisolona

Tabela 1.9- Características organolépticas das formulações observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação.

Tabela 1.10- Características organolépticas das formulações com prednisolona observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação.

Lista de Acrónimos

ACSS	Administração Central do Sistema de Saúde
ACSS-CCF	Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas
ACTH	Hormona adrenocorticotrófica
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
AINEs	Antinflamatórios não esteróides
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AO	Assistente operacional
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i>
AT	Assistente técnico
AU _{exp}	Autorização de utilização especial
BPF	Boas práticas farmacêuticas
BPF	Boas Práticas de Fabrico
CA	Conselho de Administração
CEIC	Comissão de ética para a investigação clínica
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
DCI	Denominação Comum Internacional
DGS	Direção Geral de Saúde
DL	Decreto-Lei
DT	Diretora Técnica
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
EDQM	<i>European Directorate for the Quality of Medicines & extHealthcare</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>U.S. Food & Drug Administration</i>
FDS	<i>Fast Dispensing System</i>
FGP	Formulário Galénico Português
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento
FP	Farmacopeia Portuguesa
GAP	Gabinete de atendimento personalizado
HDI	Hospital de dia
HEPA	<i>High-Efficiency Particulate Air</i>
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
IMC	Índice de massa corporal
Infarmed	Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
JCI	<i>Joint Comission International</i>
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-DEF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MSAR	Máquina Semi-Automática de Reembalagem
MUV	Medicamentos de uso veterinário
NOC	Normas de Orientação Clínica

PEG	Poliétilenoglicol
PIC	Preço inscrito na cartonagem
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reações adversas medicamentosas
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SC	Serviços Clínicos
SEC	Setor de Ensaios Clínicos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento
SIDA	Síndrome de imunodeficiência Adquirida
SLH	Serviço de Logística Hospitalar
SNS	Sistema Nacional de Saúde
TDT	Técnico de diagnóstico e terapêutica
UAVC	Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UFBI	Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior
VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
VMER	Viatura Média de Emergência e Reanimação

Capítulo 1: Investigação - Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona

1. Introdução

Segundo o Conselho da União Europeia, os medicamentos para crianças são muitas vezes prescritos fora do âmbito das utilizações aprovadas na respetiva Autorização de Introdução no Mercado (AIM) [1]. O *European Network for Drug Investigation in Children* reconhece que em dois terços da população pediátrica são administrados medicamentos que não apresentam indicações específicas aprovadas para uso pediátrico [2]. A escassez de armamentário terapêutico específico para esta população deve-se, sobretudo, ao facto da indústria farmacêutica, ter vindo a demonstrar pouco interesse no desenvolvimento de medicação pediátrica e estudos sobre a mesma, mesmo com a implementação de novas medidas e incentivos da União Europeia. As diferenças farmacocinéticas encontradas entre as diferentes subpopulações pediátricas e a população adulta (habitualmente contemplada nos estudos clínicos) não pode ser ignorada, sob pena de se incorrerem sérios riscos para a saúde das crianças. Neste contexto, abre-se caminho ao desenvolvimento de novos medicamentos manipulados, visto que permitem a adaptação de formulações às necessidades específicas de cada doente.

Em crianças pequenas, as formulações líquidas são as mais usadas porque até aos 6 anos de idade existem dificuldades associadas à deglutição de formas farmacêuticas sólidas, tais como comprimidos ou cápsulas [3]. Atualmente, a prednisolona existe comercialmente disponível, para administração por via oral, na forma de comprimidos. Uma vez que a deglutição destes comprimidos está dificultada na população pediátrica com menor idade, recorre-se, na prática, à trituração dos comprimidos e suspensão extemporânea em água ou, em alternativa, à administração sob a forma de uma suspensão oral manipulada, preparada habitualmente de acordo com o Formulário Galénico Português (FGP), monografias FGP. A.V.10 e A.V.11, consoante se trate de uma preparação com veículo contendo sacarose ou isento de sacarose, respetivamente [4]. A prednisolona é um fármaco com sabor amargo, mesmo após suspensão em veículo doce e aromatizado, o que diminui a adesão à terapêutica por parte das crianças. Assim, identificou-se a necessidade de preparar uma nova formulação com potencial para mascarar as características organolépticas indesejáveis da prednisolona, por forma a aumentar a adesão à terapêutica por parte da população pediátrica.

A goma oral é uma forma farmacêutica relativamente pouco utilizada com uma composição edulcorada e aromatizada passível de mascarar o sabor do fármaco, e apresenta

características que a tornam passível de ser manipulada a uma escala oficial, podendo ser preparada de forma simples e fácil pelos farmacêuticos com uma quantidade mínima de tempo e equipamento, apresentando-se como um grande potencial no âmbito dos medicamentos manipulados.

2. Revisão da literatura

2.1. Terapêutica medicamentosa para a população pediátrica: especificidades, limitações e desafios

O sucesso da terapêutica medicamentosa depende da adequada seleção do fármaco, forma farmacêutica e posologia para a patologia diagnosticada a um determinado doente, mas também do adequado cumprimento da prescrição médica instituída, por parte do doente ou do seu cuidador, frequentemente conhecido como “adesão à terapêutica”. A perceção destes pilares do sucesso terapêutico é fundamental na abordagem de populações com características particulares como é o caso da população pediátrica.

Os medicamentos destinados a adultos disponíveis no mercado são exaustivamente estudados quanto à sua qualidade, segurança e eficácia. O mesmo não se verifica na população pediátrica, no que diz respeito aos estudos clínicos. Aliás, a Comissão Europeia reconheceu que entre 50% a 90% dos medicamentos habitualmente administrados a crianças não foram testados nem autorizados para esta população [5]. O desinteresse de investimento da indústria passa pela baixa incidência e prevalência de determinadas patologias específicas, bem como pelo número reduzido, em termos relativos, da população pediátrica, que representa apenas 21% da população europeia, cenário que será agravado com o decréscimo previsível da natalidade [6]. Por outro lado, verificam-se dificuldades inerentes à realização de ensaios clínicos, nomeadamente, pela complexidade associada ao recrutamento dos doentes, que suscita questões de natureza ética, e a necessidade dos estudos serem realizados nas diferentes subpopulações pediátricas, como adiante se explica [7]. Os ensaios clínicos em pediatria foram durante muito tempo escassos ou quase inexistentes, e a terapêutica pediátrica foi sobretudo baseada em extrapolações da prática terapêutica em adultos e experiência clínica prévia. Se numa primeira observação estes 21% parecem representar uma parte insignificante da população, quando traduzida para mais de 100 milhões de indivíduos é particularmente relevante, nomeadamente tendo em conta que esta população é mais vulnerável às diferenças fisiológicas provocadas pelo medicamento, relativamente ao adulto [2]. A visão de que as crianças são versões reduzidas de adultos é hoje claramente considerada errada, por desprezar totalmente as especificidades desta população.

Os processos farmacocinéticos na população pediátrica têm um carácter dinâmico e altamente variável, contribuindo para contrastes significativos na eficácia terapêutica e na

suscetibilidade de efeitos adversos observados entre a população pediátrica e adulta. Estes processos são influenciados pelo desenvolvimento de fatores fisiológicos e bioquímicos que se modificam continuamente ao longo do tempo, em diferentes taxas e padrões, resultando numa enorme variabilidade interindividual na farmacocinética infantil, seja em crianças de diferentes idades, ou na mesma faixa etária. Assim, dentro da população pediátrica é possível distinguir diferentes subpopulações e, ainda que não possa ser admitida total homogeneidade dentro de cada grupo, os seus elementos possuem características similares a nível do crescimento e do desenvolvimento. A Tabela 1.1. apresenta a classificação das subpopulações pediátricas, segundo a *U.S. Food & Drug Administration (FDA)* e a *European Medicines Agency (EMA)* [8]. A classificação das diferentes organizações é semelhante, contudo, na classificação adotada pela FDA os limites não estão rigorosamente definidos, ao contrário da EMA.

Tabela 1.1- Classificação da população pediátrica, em subpopulações, adotada pela FDA e EMA [8]

U.S. Food & Drug Administration (FDA)		European Medicines Agency (EMA)	
Classificação	Período	Classificação	Período
Intrauterino	Da concepção até ao nascimento	-	-
Recém-nascido	Do nascimento até ao 1º mês	Recém-nascido de pré-termo	<37 semanas de gestação
		Recém nascido de termo	Do nascimento até aos 27 dias
Latente	Do 1º mês até aos 2 anos	Lactente e criança pequena	Dos 28 dias aos 23 meses
Criança	Dos 2 anos aos 12 anos	Criança	Dos 2 anos aos 11 anos
Adolescente	Dos 12 anos ao início da idade adulta	Adolescente	Dos 12 anos aos 16/18 anos (dependendo da definição legal de adulto de cada país)

O subgrupo do recém-nascido de pré-termo é muito heterogéneo no desenvolvimento fisiológico entre as 25 e as 30 semanas de gestação, que é refletido na mudança de peso de 0,5kg para 1,5kg. A conseqüente mudança de peso, transversal a todas as subpopulações, reflete um diferente volume de distribuição de fármaco, devido a diferenças nas percentagens de água e gordura corporal. Tal como o subgrupo do recém-nascido de termo, nos recém-nascidos pré termo, os fármacos com grande ligação às proteínas plasmáticas no adulto encontram-se em maior concentração na sua forma livre, devido ao elevado nível plasmático de bilirrubina e à sua ligação competitiva pela albumina que, deste modo, não deixa a proteína acessível para se ligar ao fármaco. Conseqüentemente, este aumento de fármaco livre, pode causar toxicidade no sistema nervoso central, pois a barreira hematoencefálica é bastante permeável e não se encontra totalmente desenvolvida. A absorção oral de fármacos é pouco previsível e os mecanismos de eliminação hepático e renal são imaturos e mutáveis, sendo necessário um ajuste de dose constante [3,9,10]. O período de maturação e desenvolvimento dos lactentes e crianças pequenas é muito rápido. A absorção oral de fármacos nesta população é mais previsível, com um esvaziamento gástrico e motilidade gastrointestinal reduzidos. O valor de pH gástrico do adulto é atingido por volta dos 23 meses, sendo que antes desta idade possui valores superiores. A taxa de eliminação é

maior em comparação à dos adultos, por isso fármacos eliminados maioritariamente pelo fígado são administrados em doses mais elevadas. As crianças, e as subpopulações supramencionadas possuem uma elevada razão entre a área corporal e o peso, e um estrato córneo mais fino do que o adulto, aumentando a probabilidade de efeito sistémico durante a administração tópica. O adolescente possui características mais semelhantes ao adulto, contudo convém ter em atenção que se trata de um período de desenvolvimento sexual e de rápido crescimento e desenvolvimento neuro-cognitivo.

Perante um desenvolvimento fisiológico tão instável, a disponibilização de medicamentos numa única forma farmacêutica ou dirigida a uma única via administração não é apropriada para satisfazer as necessidades de toda a população pediátrica. Verificou-se que, em geral, a via de administração preferível é a oral já que é segura, confortável e não invasiva [11]. Esta via de administração abrange um diversificado leque de formas farmacêuticas, sendo mais frequentemente utilizadas as líquidas e as sólidas [3]. Tal como anteriormente exposto, considera-se que os comprimidos inteiros de pequenas dimensões e as cápsulas não são aceitáveis em crianças com idade inferior a seis anos, devendo optar-se por preparações líquidas, apesar de não existir nenhuma evidência científica consistente que fundamente este limite de idade [12]. Apesar das preparações líquidas permitirem uma flexibilidade de dose e serem aceites pela população pediátrica, apresentam grande instabilidade, sendo muitas vezes necessária a inclusão de conservantes para assegurar a qualidade microbiológica, o que nem sempre é desejável já que existem dados limitados sobre a exposição segura dos conservantes a esta população. Por outro lado, a sua administração depende da medição de dose por parte dos cuidadores (geralmente através de seringas), o que pode gerar erros de dosificação.

Uma das estratégias utilizadas para aumentar a adesão à terapêutica é a administração, em simultâneo, das formas farmacêuticas orais com a comida ou bebida, estando naturalmente limitada aos fármacos cuja biodisponibilidade não é afetada pela ingestão de alimentos [11]. Por outro lado, nem todas as crianças são capazes ou estão dispostas a deglutir um medicamento, mesmo quando a formulação é considerada adequada para a idade. Naturalmente, os doentes pediátricos, inclusive crianças da mesma idade, comportam-se de forma diferente e possuem maneiras distintas de lidar com as formas de apresentação dos medicamentos. A aceitação de certas formas farmacêuticas depende muito do humor da criança no momento, da patologia, da influência dos seus cuidadores e dos hábitos culturais e/ou regionais [12]. Assim, o ideal seria, que cada caso fosse discutido pessoalmente, com estratégias específicas para aumentar a adesão do doente ao medicamento, como é o caso do desenvolvimento de medicamentos manipulados.

Os principais desafios para o desenvolvimento de formulações pediátricas mais apropriadas prendem-se com as dimensões das formas farmacêuticas, com a sua segurança (por exemplo, o risco de aspiração ou asfixia para formas farmacêuticas sólidas), excipientes e a sua

aceitabilidade e o sabor das preparações [13].

Embora a questão de adesão à terapêutica tenha causas complexas e variadas, a palatibilidade - sabor e textura (sensação na boca) - é um parâmetro crítico, especialmente em pediatria, sendo a importância da sua avaliação indiscutível. Devido à diversidade de abordagens e resultados relatados na literatura, a EMA não fornece orientação sobre métodos e critérios de aceitação a serem considerados para tais testes, mas deixa algumas recomendações que podem e devem ser analisadas [14]. Segundo o *Reflection Paper: Formulations of Choice for the Paediatric Population*, é recomendada a seleção de crianças como população-alvo para testes de formulações pediátricas, sendo a mesma preferível à extrapolação de adultos [12]. Assim, para projetar um estudo de palatibilidade devem ser considerados alguns elementos-chave, tais como: desenho de testes curtos e divertidos, para evitar que as crianças se distraiam; procedimentos simples e linguagem clara, para garantir a sua compreensão mesmo por crianças em idade pré-escolar; número de variáveis em estudo limitado a um máximo de quatro, a fim de garantir uma avaliação mais fiável [14].

Relativamente aos critérios de inclusão relativos à idade, considera-se que as crianças com idade igual ou superior a 4 anos são consideradas capazes de participar em testes de palatibilidade. Este limite baseia-se no facto de crianças mais jovens serem muitas vezes tímidas e relutantes, possuem uma capacidade de compreensão e de seguimento de orientações limitada, mas também por perderem o interesse ou terem dificuldade em se concentrar durante todo o período de teste e, ainda por poderem apresentar dificuldades em comunicar os seus sentimentos e preferências.

A avaliação da palatabilidade pode ser realizada através de um questionário verbal e/ou escala hedónica facial. As crianças mais velhas possuem um sentido crítico mais elevado do que as mais jovens, sendo capazes de discriminar diversas formulações, usando quer o questionário verbal, quer a escala hedónica facial. Para as crianças com menos de 5-6 anos, não pode ser apenas usada uma escala hedónica facial, já que podem vincular as imagens a outros parâmetros além do sabor como por exemplo, uma face feliz poderá induzir o pensamento de não vou ficar mais no hospital, enquanto que uma cara triste, o de dor ou desconforto [15,16].

Não obstante a publicação pela Comissão Europeia, em 2006, do Regulamento Pediátrico que estabelece um sistema de obrigações, recompensas e incentivos destinado a assegurar a investigação, o desenvolvimento e a autorização regular dos medicamentos com vista a dar resposta às necessidades terapêuticas das crianças, a sua aplicação tem sido limitada devido às razões discutidas anteriormente [6]. Assim se compreende que a prescrição de medicação *off-label* seja, ainda, uma prática clínica corrente em pediatria, apesar de estar associada a uma maior probabilidade de riscos para a saúde da criança. A EMA alerta para a necessidade de os medicamentos serem disponibilizados em formulações adequadas à idade para melhorar

a sua qualidade, eficácia e segurança.

2.2. Formas farmacêuticas orais “alternativas” para pediatria

A preocupação com as preferências do doente e exigências do mercado deram origem à exploração de novas formas farmacêuticas, com forte potencial para superar problemas de adesão à terapêutica [17]. As gomas orais, gomas para mascar medicamentosas e pastilhas, possuem benefícios adicionais para o doente, evidenciando vantagens competitivas relativamente a outras formas farmacêuticas mais convencionais [18]. Contudo também estão associadas a alguns riscos, nomeadamente ao seu uso errado como doce ou guloseima. Embora tenha potencial para se tornar uma alternativa terapêutica comum, a goma oral não representa uma forma farmacêutica largamente explorada, particularmente no contexto pediátrico, por isso, não existe muita informação disponível. Por outro lado, a bibliografia existente é, por vezes, confusa no que respeita à terminologia destas formas farmacêuticas, o que sublinha a necessidade de reconhecer a terminologia oficializada pelas entidades regulamentares e farmacopeias. A Tabela 1.2 resume as formas farmacêuticas que se encontram representadas por monografia na Farmacopeia Portuguesa (FP) 9.0 e as terminologias aceites pela EMA e pela FDA.

Tabela 1.2- Correspondência dos termos gerais de goma oral, goma para mascar medicamentosa, pastilha e pastilha mole, da FP, com as respetivas designações da EMA e da FDA

FP[19]	EMA[20]	FDA[21]
Goma oral	Oral gum	Gum
Goma para mascar medicamentosa	Medicated chewing-gum	Chewing gum
Pastilha	Lozenge	Hard lozenge
Pastilha mole	Pastille	Soft lozenge/ pastille

Segundo a *European Directorate for the Quality of Medicines & extHealthcare (EDQM)*¹, a goma oral é uma preparação unitária sólida com uma consistência semelhante a goma. Destina-se a ser chupada ou mastigada antes de ser engolida, e exclui a goma para mascar medicamentosa [20]. A FP 9.0 não dispõe de monografia para a goma oral. De acordo com a mesma, as gomas para mascar medicamentosas, ou *chewing gums* (segundo a EDQM) são “preparações unitárias sólidas cujo excipiente principal é uma goma, destinadas a serem mastigadas, sem serem deglutidas”. “Contém uma ou várias substâncias ativas cuja libertação se efetua enquanto são mastigadas”, diferenciando-se das gomas orais por terem uma massa remanescente (resíduo) que é descartada [20]. “Após dissolução ou dispersão da substância

¹ A *European Directorate for the Quality of Medicines & extHealthcare* é um organismo do Conselho Europeu que engloba, entre outros departamentos, o da Comissão da Farmacopeia Europeia. A EMA e a EDQM cooperam entre si com o objetivo de garantir a qualidade dos medicamentos e a proteção da saúde pública.

ativa na saliva, as gomas para mascar destinam-se quer ao tratamento local de afeções da boca, quer a ação sistêmica, após absorção através da mucosa bucal ou gastrointestinal”. Esta forma farmacêutica “é fabricada por compressão ou por amolecimento ou fusão dos elastómeros”, após junção de outros excipientes [19].

A FP define ainda pastilhas e pastilhas moles, no contexto das preparações bucais, como “preparações sólidas apresentadas em formas unitárias, que se destinam a serem chupadas ou a desagregarem-se lentamente na boca de modo a exercerem geralmente uma ação local na cavidade bucal ou na garganta”; “Contêm uma ou várias substâncias ativas, geralmente num excipiente aromatizado e açucarado” [20]. Assim, relativamente à forma de produção, as pastilhas (*lozenges* segundo a EDQM) são preparações duras obtidas por moldagem que contêm aromatizantes ou edulcorantes na sua composição; já as pastilhas moles (*pastilles* segundo a EDQM) são preparações maleáveis obtidas por moldagem de misturas contendo gomas ou polímeros (naturais ou sintéticos) e edulcorantes [19]. Na FP o termo pastilha refere-se à pastilha dura, o que poderá suscitar confusões durante a identificação e referenciação do conceito mais geral de pastilha que engloba pastilhas duras e pastilhas moles.

A FDA define como *gum* uma “produção mucilagínosa de várias plantas”; *chewing gum* como “um material plástico insolúvel edulcorado e aromatizado que pode adquirir variadas formas, e que quando mastigado, liberta a substância ativa na cavidade oral”; *pastille* como “uma preparação aromática, muitas vezes com um sabor agradável, geralmente destinado a dissolver na boca”; e *lozenge* como “uma preparação sólida que contém uma ou mais substâncias ativas, geralmente numa base doce e aromatizada, que se destina a dissolver ou a desintegrar lentamente na boca”. Um *lollipop* é uma *lozenge* que se apresenta num suporte físico específico, adquirindo uma forma semelhante aos chupa-chupas [21]. Outro conceito relevante, e que é frequentemente referido na literatura, é o de *troche*. Segundo a FDA, *troche* é “um sólido em forma de disco que contém o agente medicinal numa base adequadamente aromatizada, que é colocado na boca para se dissolver lentamente, libertando as substâncias ativas” [21]. As *lozenges* podem ser preparadas por moldagem ou compressão, e as *troches* são as *lozenges* preparadas por compressão, conceitos que são frequentemente usados de forma indistinta [22]. Este aspeto é incongruente com a terminologista aceite pela EMA, já que as pastilhas apenas podem ser preparadas por moldagem. Segundo a terminologia usada por Allen, as *lozenges* podem ser divididas em três tipos: *hard lozenges*, que contêm açúcar, e que equivalem às pastilhas; *soft lozenges* que contêm polietilenoglicol (PEG) e são correspondentes às pastilhas moles; *chewable lozenges* que contêm gelatina e que, em definição, se assemelham às pastilhas mastigáveis [18]. Contudo, esta denominação seria incompatível com a definição da FP, já que esta não preconiza que as pastilhas se mastiguem. Assim, entende-se que esta forma farmacêutica se aproxime mais da definição de goma oral.

As especialidades farmacêuticas sujeitas a receita médica que correspondem às formas farmacêuticas anteriormente mencionadas, registadas na base de dados Infomed do Infarmed, estão resumidas no Anexo 1.1 [23]. O número de resultados de “pastilhas” e “pastilhas moles” é considerável, contudo tal como para as outras formas farmacêuticas, nenhuma se destina exclusivamente à população pediátrica, tendo indicação no tratamento da dependência de tabaco, efeitos antitússicos, expectorantes, analgésicos e anestésicos de aplicação tópica, antiácidos, antagonistas dos recetores H2 e laxantes de contacto. A pesquisa pela forma farmacêutica “goma para mascar medicamentosa”, retorna 22 medicamentos, dos quais 10 possuem um AIM revogado. Todos possuem a mesma substância ativa, a nicotina, utilizada no tratamento da dependência de tabaco. A pesquisa na plataforma resulta em apenas 1 goma oral, com AIM caducado, que possui como princípio ativo o dimenidrato, usado como antiemético e antivertiginoso.

Outras referências a formas farmacêuticas alternativas para a população pediátrica são também encontradas na bibliografia, com um carácter mais esporádico, como é o caso dos *Popsicles*, que correspondem a uma apresentação semelhante a um gelado. A sua frescura é defendida como uma estratégia de neutralização do sabor desagradável de algumas substâncias ativas, e a sua forma de apresentação e administração permite aumentar o tempo de contacto do princípio ativo com a mucosa oral, aumentando a eficácia do tratamento local [24]. A principal desvantagem desta forma farmacêutica é a evidente limitação do número de substâncias ativas que podem ser sujeitas a temperaturas inferiores a 0°C. Por outro lado, quanto maior o seu tamanho, maior a probabilidade de não se conseguir administrar à criança a totalidade da dose de fármaco necessária [25]. O Anexo 1.2 apresenta a formulação e o método de preparação de uma fórmula magistral de popsicle de *nistatina* (10 unidades), destinada a uma criança de dois anos para o tratamento de candidíase oral.

2.2.1. Gomas para mascar medicamentosas

As gomas para mascar foram usadas durante séculos para higiene oral, sendo emitida a primeira patente para produção a 1869 em Ohio (*U.S. Patent N° 98.304*) [26]. Contudo, foi a introdução e subsequente sucesso da goma para mascar de nicotina na década de 1980 que abriu o caminho à aceitação desta forma farmacêutica [17]. A goma para mascar medicamentosa funciona como um dispositivo de libertação modificada, em que o fármaco e outros excipientes estão incorporados numa matriz polimérica insolúvel. A base de goma, correspondente a 15-40% da formulação, é a porção insolúvel, inerte e insípida de goma mastigatória, constituída por elastómeros naturais ou sintéticos que funcionam como agentes de ligação. A esta base podem ser adicionados outros excipientes solúveis, tais como cargas, agentes emolientes, edulcorantes, aromatizantes, estabilizantes, plastificante e corantes autorizados [19]. Requer baixos níveis, ou nenhum, de conservante devido ao baixo teor em água e elevada concentração de sacarose, que resulta em atividade bacteriostática, impedindo o crescimento bacteriano [27]. A sacarose e o sorbitol são os edulcorantes mais

comuns, seguidos do açúcar em pó, dextrose, aspartamo e stevia. Os edulcorantes com açúcar têm evidente limitação de aplicação a doentes diabéticos para além de apresentarem efeitos prejudiciais na saúde bucal da criança, se usados de forma crónica. O Anexo 1.3 resume e exemplifica os tipos de excipientes que podem ser encontrados numa goma para mascar medicamentosa [26,28-30].

Às gomas para mascar medicamentosas têm sido reconhecidas diversas vantagens quando comparadas com as formas farmacêuticas convencionais (descritas em detalhe no Anexo 1.4), sendo de esperar que gozem de grande aceitabilidade entre a população pediátrica [27,31-35]. Contudo, as gomas para mascar medicamentosas devem apenas ser tomadas para a sua finalidade terapêutica. Os pais/prestadores de saúde devem ser alertados para não associar medicamentos com doces e para manter a goma fora do alcance das crianças, durante o seu armazenamento. Além disso, durante a sua dispensa devem ser dadas informações acerca da sua forma de administração, indicando que a goma se destina a ser mastigada sem ser deglutida. Crianças com pouca idade podem engasgar-se ao tentar engoli-la, e a mastigação prolongada e contínua de goma pode resultar em dor nos músculos faciais e dor de ouvido [36].

2.2.2. Pastilhas e pastilhas moles

Ao longo da história, as pastilhas e pastilhas moles têm sido utilizadas para o alívio de dor menor e irritação da garganta, como anestésicos tópicos e antibacterianos. Atualmente são usadas por doentes que não podem engolir formas farmacêuticas sólidas, bem como na formulação de medicamentos de libertação sustentada na cavidade oral ou soluções que atingem os tecidos da garganta, com efeito analgésico, anestésico, antimicrobiano, antisséptico, antitússico, adstringente, corticosteroide, descongestionante, emoliente, entre outras classes e combinações de fármacos [18]. Embora não sejam frequentemente utilizadas em Portugal, têm sido utilizadas nos Estados Unidos, incluindo formulações de medicamentos manipulados, estando mais direcionadas para a população pediátrica por apresentarem características passíveis de desenvolvimento para aumentar a adesão à terapêutica nestes doentes.

2.2.1.1. Pastilhas

A pastilha é uma forma farmacêutica em que a substância ativa é incorporada numa mistura de sacarose com outros açúcares num estado amorfo, que posteriormente é colocada na cavidade bucal, onde tem o objetivo da dissolução, num período de 5 a 10 minutos sempre com uma textura de superfície lisa e sabor agradável para o doente [18]. Geralmente, pesam entre 1,5 e 4,5g [18]. Uma das principais desvantagens desta forma farmacêutica é a alta temperatura necessária para a sua preparação que limita a sua aplicação a fármacos termolábeis. São fabricadas a partir de preparações aquosas como xaropes, mas a água que

inicialmente se encontra presente na mistura evapora por ebulição durante o processo de composição, terminando com um teor de humidade muito baixo, entre 0,5 e 1,5% [37]. O sucesso da textura desta preparação depende do manuseamento do xarope e da monitorização das temperaturas. Assim, para evitar uma textura viscosa, a temperatura de fusão deve atingir os 149-154°C, não devendo ser incorporados compostos instáveis a elevadas temperaturas [37]. Outro problema comum, é a formação de granulado, que pode ser evitado pela otimização da concentração de açúcar através de uma combinação de 55-65% de sacarose e cerca de 35-45% de xarope de milho [37]. No Anexo 1.5 pode ser consultado um exemplo de formulação de pastilha com base de sacarose e respetivo método de preparação.

Os *lollipops*, pastilhas duras em suporte de plástico (chupa-chupas), podem ser usados para alívio da dor, em procedimentos de diagnóstico ou tratamento de patologias [38]. No contexto da anestesia em procedimentos endoscópios, em 2007, Ayoub e colaboradores, testaram uma formulação de *lollipop* contendo lidocaína, em 50 doentes. Os doentes foram distribuídos por dois grupos, um com a administração de lidocaína em *lollipop*, e o outro por *spray*. A meperidina intravenosa e midazolam foram administrados, em doses baixas, durante o procedimento conforme necessário. A administração de lidocaína pelo *lollipop* apresentou melhores resultados do que a apresentação convencional em *spray*, evitando também a necessidade de anestesia intravenosa ou sedação dos pacientes. Além disso, a maioria dos doentes ficaram satisfeitos com esta forma farmacêutica, refletindo-a como promissora [39].

2.2.1.2. Pastilhas moles

As pastilhas moles tornaram-se populares devido à facilidade de preparação e aplicação de uma grande variedade de fármacos [18]. É uma forma farmacêutica que se caracteriza pela textura macia e maleável, que pode assimilar três tipos de bases:

1. Base oleaginosa (óleo de milho, manteiga de cacau, óleo de cânola, fattibase) aromatizada (chocolate);
2. Base de polietilenoglicol (PEG);
3. Base combinada de goma acácia e açúcar [25].

Algumas das formulações contêm goma arábica (também conhecida como acácia) e sílica-gel. A goma arábica confere textura e suavidade à forma farmacêutica, enquanto que a sílica-gel funciona como agente suspensor. A base mais comum é a de PEG, cuja formulação e método de preparação pode ser consultado no Anexo 1.6. Um exemplo prático da aplicação desta forma farmacêutica, desenvolvido recentemente em Portugal, é a formulação de pastilhas moles para o tratamento da mucosite oral, por Cosme e colaboradores. [40]

2.2.3. Gomas orais

A popularidade da administração das gomas orais na população pediátrica surge quando estas ganham uma forma semelhante a um urso, as *gummy bears*. As *chewable lozenges* são a forma farmacêutica mais semelhante à goma oral. Assim, torna-se interessante analisar os excipientes da formulação e método de preparação, pelo Anexo 1.7. Além da base de gelatina glicerinada, é usual incorporar-se a goma arábica para conferir uma textura suave à preparação, bentonite como agente suspensor da substância ativa insolúvel e aspartamo como edulcorante [25]. Caracterizam-se por sabores frutados e ligeiramente ácidos provenientes da adição de ácido cítrico com o propósito de mascarar o sabor amargo da glicerina. Pode ou não ser utilizado um conservante. Esta forma farmacêutica, especialmente usada em crianças, é mastigada e engolida o que significa que o fármaco é distribuído para o sistema gastrointestinal para absorção sistémica [18]. Apresenta a vantagem de não ser constituída por um resíduo insolúvel, ou seja, de ser deglutida na totalidade após mastigação sendo, por isso, segura para crianças de todas as idades.

2.3. Medicamentos manipulados em pediatria

Os medicamentos manipulados são medicamentos preparados de forma individualizada e orientada a grupos populacionais com características especiais, para os quais a indústria farmacêutica através de especialidades farmacêuticas não tem resposta adequada, dispensados sob a responsabilidade de um farmacêutico. Segundo o Decreto-Lei (DL) n.º 95/2004, de 22 de Abril, que regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados, são conhecidos dois tipos: o preparado oficial e a fórmula magistral. Um preparado oficial é um medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, numa farmácia de oficina ou nos serviços hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço, e uma fórmula magistral é todo o medicamento preparado nos referidos locais, segundo uma prescrição médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina [41].

Numa era industrial e tecnológica, pode parecer paradoxal o interesse por medicamentos manipulados, cuja preparação é realizada em pequena escala, mas existem inúmeras razões para que se continue a prepará-los sobretudo porque constituem alternativas terapêuticas vantajosas relativamente aos medicamentos produzidos em escala industrial. Os medicamentos manipulados satisfazem nichos do mercado farmacêutico dando resposta às necessidades de individualização terapêutica, preenchendo, por exemplo, a carência terapêutica que há na especialidade de pediatria, cujas especificidades foram previamente discutidas. Particularmente, estas formulações permitem eliminar determinados excipientes não tolerados pelo doente (por exemplo conservantes, antioxidantes, corantes ou aromatizantes) e que podem estar presentes nos medicamentos industrializados, através da utilização de alternativas nos veículos manipulados. Estes medicamentos permitem ainda

atender às preferências do doente no estabelecimento das características organoléticas dos medicamentos, nomeadamente, no que respeita ao sabor e ao aroma, por forma a aumentar a sua adesão à terapêutica, o que é particularmente relevante na população pediátrica [42].

A preparação de manipulados continua a ocupar um lugar próprio no arsenal terapêutico moderno em todo o mundo, tal como evidenciado por diversos estudos científicos [43-47]. Em Portugal, estudos concluíram que esta atividade é ainda uma prática atual, sendo que 75,2% das farmácias comunitárias e 47,7% das farmácias hospitalares inquiridas preparam medicamentos manipulados. No caso das comunitárias, são mais frequentes preparações orais e tópicas, com prescrições dermatológicas e pediátricas, enquanto que nos hospitais, são mais comuns medicamentos usados em afeções cutâneas e soluções de diagnóstico ou uso laboratorial, com prescrição para pediatria, ginecologia e obstetrícia, dermatologia e oncologia [48,49].

A diferenciação de conceito entre os medicamentos manipulados e os medicamentos comercializados (especialidades farmacêuticas) justifica a sua regulamentação por legislação específica que, apesar de dispensar requisitos como a necessidade de AIM concedida pelo Infarmed ou a produção em ambiente de Boas Práticas de Fabrico (BPF), garante a qualidade e segurança destes medicamentos personalizados, preparados a uma escala não industrial. No contexto nacional, a Portaria n.º 594/2004 de 2 de Junho, o DL n.º 90/2004 de 20 de Abril e o DL n.º 95/2004 de 22 de Abril, constituem o quadro regulamentar de base a estes medicamentos e esclarecem que “o descondicionamento de especialidades farmacêuticas, com a finalidade de as incorporar em medicamentos manipulados, é um ato de exceção, só podendo realizar-se se não existir no mercado especialidade farmacêuticas com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida e apenas nos seguintes casos: a) Medicamentos manipulados destinados a aplicação cutânea; b) Medicamentos manipulados preparados com vista à adequação de uma dose destinada a uso pediátrico; c) Medicamentos manipulados destinados a grupos de doentes em que as condições de administração ou de farmacocinética se encontrem alteradas” [41]. Esta legislação integra informação sobre as “Boas Práticas a Observar na Preparação de Medicamentos Manipulados”, como garantia do elevado padrão de qualidade e segurança destes medicamentos, recaindo sobre oito vertentes essenciais: pessoal, instalações e equipamentos, documentação, matérias-primas, materiais de embalagem, manipulação, controlo de qualidade e rotulagem [50].

Em Portugal, destaca-se, também na área da pediatria, o forte impulso que a publicação do FGP veio dar à preparação de medicamentos nas farmácias [4]. O FGP é uma fonte de informação bibliográfica para a preparação e dispensa de manipulados, através da apresentação de monografias, da legislação em vigor, e de recomendações e informações de carácter técnico-científico, que garantem a padronização e uniformização da qualidade e segurança dos medicamentos. No FGP constam 30 monografias de soluções orais pediátricas. Integra ainda monografias de veículos aromatizados e/ou edulcorados, os quais são adequados

para a preparação de soluções e de suspensões contendo outras substâncias ativas, permitindo uma obtenção fácil e rápida de produtos acabados com qualidade e com características apropriadas para administração por via oral [4,8,42]. De facto, o FGP traduz o estado atual dos manipulados na população pediátrica, já que as formas farmacêuticas maioritariamente usadas em doentes pediátricos são as preparações líquidas para administração oral: soluções e suspensões.

2.3.1. Medicamentos manipulados de prednisolona para administração pediátrica

O córtex suprarrenal sintetiza corticosteroides a partir do colesterol, por controlo da hormona adrenocorticotrófica (ACTH) através de uma série de mecanismos enzimáticos. Perante situações de stress, os glucocorticosteroides (cortisol, corticosterona) produzem uma resposta fisiológica compensatória que tem como objetivo evitar que os mecanismos orgânicos de defesa saiam fora do controlo endógeno. Quando se administram corticosteroides exógenos aumentam os níveis de controlo hormonal de acordo com as possíveis exigências orgânicas [51]. Os glucocorticóides são medicamentos com efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores. A prednisolona é um corticosteroide de síntese usado principalmente pelas suas propriedades anti-inflamatórias, de potência ligeira como a hidrocortisona, sendo a sua potência anti-inflamatória 4 vezes superior a esta, e possui baixa atividade mineralocorticóide, reduzindo a possibilidade de retenção de sódio, hipocaliemia e edemas, que serão especialmente graves em doentes com hipertensão e doenças vasculares [52]. Segundo a classificação terapêutica do Formulário Hospitalar Nacional do Medicamento (FHNM), a prednisolona pertence ao grupo “8 Hormonas e medicamentos usados no tratamento das doenças endócrinas”, pelos “8.2 - corticosteroides” e mais especificamente, “8.2.2 -glucocorticóides”[53]. A Tabela 1.3 resume a sua posologia, indicações terapêuticas, reações adversas, contraindicações e possíveis interações.

Tabela 1.3- Prednisolona: posologia, indicações terapêuticas, reações adversas, contraindicações, interações e observações [52,54,55]

Posologia	Inicial: 1-3 mg/kg (crianças); 40-60 mg (adulto) 1-3 x/dia Manutenção: 0,1-2 mg/kg (crianças); 5-60 mg (adulto) 1-4 x/dia
Indicações terapêuticas	No tratamento de insuficiência cortico-suprarrenal primária ou secundária, tiroidite, doenças de carácter imunológico, inflamatório e outras doenças do foro reumático, respiratório e hematológico (ex.: doenças malignas linfóides, doenças neoplásicas: leucemia, linfoma), colagenoses, alergias, síndrome nefrótico, doenças gastrointestinais, doenças neurológicas e oculares. Usa-se ainda como terapêutica adjuvante anti-emética em doentes submetidos a quimioterapia ou radioterapia.
Reações adversas	Fraqueza muscular e alterações do ritmo cardíaco, sintomatologia da síndrome de Cushing, miopatias, hiperglicemia, osteoporose, diminuição da resistência a todos os agentes infecciosos, alterações digestivas com aumento da incidência de hemorragias ou perfuração; euforia, agitação, insónia, cefaleias e reações psicóticas. Podem também provocar aumento da pressão intraocular e glaucoma. Nas crianças, em tratamento crónico, podem produzir atrasos de crescimento e perturbações oculares (com desenvolvimento de cataratas).

Contraindicações	Absolutas: alergia à prednisolona (ou a outro corticosteroide), infecção fúngica sistêmica. Relativas: hipotireoidismo, <i>miastenia gravis</i> , hipertensão; infecções por herpes <i>simplex</i> nos olhos; amebíase latente; exposição a doença vírica como sarampo e varicela; tuberculose activa ou latente; recentemente vacinado contra infecções víricas; osteoporose; cirrose ou insuficiência renal; úlcera péptica ativa ou latente, colite ulcerativa inespecífica ou diverticulite.
Interações	Os AINEs aumentam o risco de hemorragias e ulceração gástrica. A rifampicina acelera o metabolismo dos corticosteroides com a consequente redução do efeito terapêutico; o mesmo se verifica com antiepiléticos (carbamazepina, barbitúricos e fenitoína). Os antidiabéticos antagonizam os efeitos hiperglicemiantes. Os diuréticos (acetazolamida, tiazidas ou diuréticos da ansa) aumentam o risco de hipocaliemia.
Observações	Requer desmame. Após um tratamento prolongado ou após doses elevadas, é indispensável reduzir progressivamente a posologia. O tratamento prolongado provoca uma atrofia adrenal que pode persistir por vários anos depois do fim do tratamento. A suspensão abrupta da medicação pode desencadear uma insuficiência aguda da suprarrenal, hipotensão e até a morte. A retirada da medicação deve, por isso, fazer-se de modo gradual e pode muitas vezes estar associada a febre, mialgias, artralgias, rinite, conjuntivites e perda de peso.

A prednisolona é um pó branco, higroscópico e inodoro, praticamente insolúvel em água. Em geral, produtos que contenham prednisolona devem ser protegidos de temperaturas iguais ou superiores a 40°C, por risco de degradação desta substância ativa [56]. O Trissel apresenta um estudo sobre a estabilidade de uma alíquota de 10ml de prednisolona (0,5 mg/ml) em diferentes veículos, nomeadamente em glicerina 50% (v/v), sorbitol 50% e sacarose a 50% através de análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC). Em nenhum destes veículos a prednisolona cristalizou e, após 92 dias (temperatura não especificada) a quantidade de prednisolona era a mesma nas soluções de glicerina e sorbitol, enquanto que na solução de sacarose houve uma redução de 7-50%.

O FGP, apresenta duas monografias FGP. A.V.10 e A.V.11, referentes a suspensões orais de prednisolona a 0,5 mg/ml, consoante se trate de uma preparação com veículo contendo sacarose ou isento de sacarose, respetivamente [4]. Este manipulado, destinado à pediatria, resulta da necessidade de administrar a prednisolona à população pediátrica tendo em conta que o mercado apresenta apenas formulações sólidas orais. Contudo, a própria monografia esclarece que a formulação possui um sabor amargo e picante, contribuindo marcadamente para a falta de adesão do doente.

3. Objetivos

O presente trabalho surge de uma parceria entre a Universidade da Beira Interior, o Centro Hospitalar Cova da Beira e o Instituto Português de Oncologia do Porto. Esta investigação laboratorial tem como objetivo principal o desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona, perspectivadas como medicamento manipulado passível de ser preparado em farmácias comunitárias e hospitalares. Os objetivos específicos que foram estabelecidos em termos de atributos da formulação são apresentados e justificados na Tabela 1.4.

Tabela 1.4- Perfil alvo da qualidade do produto “Gomas orais de prednisolona”

Elementos ou atributos críticos	Alvo	Justificação
Fármaco	Prednisolona	Fármaco de sabor amargo, utilizado em pediatria para patologia inflamatória, auto-imune e como anti-emético adjuvante
Forma farmacêutica	Goma oral	Formulação simples, fácil de preparar e administrar com grande potencial de aceitabilidade.
Via de administração	Oral	Via de administração preferencial por comodidade e segurança.
Excipientes	Grau farmacopeico, aprovados para utilização pediátrica, seguros e bem tolerados, facilmente adquiridos à escala oficial a baixo custo	Alcançar formulações adequadas à veiculação da prednisolona.
Dosagem	20 mg	Testar a quantidade máxima de prednisolona, embora a dose mais frequentemente prescrita em pediatria seja de 5 mg.
Caraterísticas organoléticas, massa e espessura	Formulações com ou sem cor, homogêneas, aromatizadas de consistência gomosa. Com massa e espessura adequada à administração por crianças.	Selecionar as formulações com maior potencial para caracterização texturométrica.
Caraterísticas texturométricas: dureza, adesividade, resiliência, coesividade, elasticidade, mastigabilidade	Com igual ou menor valor em relação ao comparador comercial.	A textura é um parâmetro crítico para a aceitabilidade de uma formulação.
Comportamento de desagregação	Desagrega facilmente	A goma deverá desagregar em saliva não exigindo assim elevada força de mastigação para ser deglutida.
Pré-avaliação de palatibilidade	A base deve possuir um sabor e textura (sensação na boca) adequados	Garantir que as formulações selecionadas são adequadas para os ensaio <i>in vivo</i> .

4. Material e métodos

4. 1. Matérias-primas e reagentes

Para a formulação das gomas orais foram selecionadas matérias-primas de grau farmacopeico e aprovadas para utilização na população pediátrica, com elevado perfil de segurança. Foi tida em conta a sua facilidade de obtenção por farmácias comunitárias e hospitalares quer no que respeita à sua disponibilidade nos fornecedores habituais, quer ao seu custo de aquisição, visto que a formulação em desenvolvimento se perspetiva como um medicamento manipulado. Do ponto de vista funcional, os excipientes da base da goma foram, ainda, selecionados a partir de diferentes categorias pelo seu potencial para contribuir para os objetivos da formulação (Tabela 1.5), tendo sido adquiridos à *Acofarma*® (Espanha). A prednisolona foi utilizada na forma de comprimidos dosificados a 20 mg (*Lepicortinolo 20 mg*, *Angelini Farmacêutica, Lda*) adquiridos numa farmácia comunitária.

Tabela 1.5- Funções e características tecnológicas dos excipientes selecionados para a formulação de gomas orais

Matéria-prima	Categoria funcional	Descrição. [57]	Incompatibilidades e especificidades de formulação [57]
Glicerina (Acofarma®)	Plastificante, humectante e edulcorante.	É um líquido límpido, transparente, sem cheiro, viscoso, higroscópico. É 0,6 vezes mais doce que a sacarose.	A glicerina pura não oxida em condições atmosféricas normais, mas na presença de calor decompõe-se em acroleína, um composto tóxico. Soluções aquosas de glicerina são estáveis.
Gelatina (Acofarma®)	Agente gelificante, agente suspensor e viscosificante.	É um sólido vítreo friável de cor amarelada, praticamente sem cheiro e sabor.	As soluções aquosas estão sujeitas a degradação bacteriana [58]. A temperaturas acima de cerca de 50°C, podem sofrer despolimerização lenta e redução da resistência do gel. A despolimerização torna-se mais rápida a temperaturas acima de 65°C, e a resistência do gel pode ser reduzida para metade quando a solução é aquecida a 80°C durante 1 hora. A taxa e a extensão da despolimerização dependem do peso molecular da gelatina, sendo que, um material de baixo peso molecular decompõe-se mais rapidamente.
Sorbitol (Acofarma®)	Plastificante, humectante, edulcorante e agente estabilizante.	É um sólido higroscópico, cristalino, branco e sem cheiro. Tem 50-60% da doçura da sacarose.	É quimicamente inerte e compatível com a maioria dos excipientes, e estável às condições atmosféricas e não escurece ou se decompõe a temperaturas elevadas. É usado como plastificante da gelatina na preparação de cápsulas moles.
Goma arábica (Acofarma®)	Agente gelificante, estabilizante, viscosificante e suspensor.	É um sólido branco ou branco-amarelado. Não tem cheiro e possui um sabor suave.	Estas soluções possuem carga negativa o que conduz à formação de coacervados com substâncias com carga positiva, como a gelatina.
Goma xantana (Acofarma®)	Agente gelificante, estabilizante, suspensor e viscosificante.	É um pó branco/amarelo-creme, sem cheiro.	As soluções aquosas são estáveis num amplo intervalo de pH 3-12 e temperatura, mantendo as mesmas propriedades de agente estabilizante e suspensor.
Essência de banana (Fagron®)	Aromatizante	Líquido	Excipiente sugerido no FGP para aromatizar as suspensões orais de prednisolona
Essência de cereja (J Santos Graça, Lda®)	Aromatizante	Líquido	Aromatizante descrito como adequado ao mascaramento de sabores amargos [59]

A água ultra-pura utilizada na preparação das gomas e na caracterização tecnológica foi obtida no laboratório (*MiliQ, Millipore, Estados Unidos*).

Na análise textuométrica foi utilizado um comparador comercial, obtido em farmácia comunitária, cuja composição está apresentada no Anexo 1.8.

No ensaio de desagregação foi usado um meio de saliva artificial de tampão fosfato de pH 6,0 descrito na FP, preparado com 63,2 % fosfato disódico (Acros Organics®) a 71,5 g/l e 36,8% ácido cítrico (Fisher Scientific®) de grau farmacopeico a 21g/l [19].

4.2. Equipamentos

Na preparação e avaliação tecnológica das gomas orais foram utilizados equipamentos específicos: uma balança analítica, um agitador em hélice *Heidolph RZR 2401® (Alemanha)*, um texturómetro *Stable Micro Systems TAXT Plus® (Reino Unido)*, um banho termostatizado *VWB 26 VWR® (Estados Unidos)* e aparelho de desagregação *Distek sensIR 3200 (Estados Unidos)*.

4.3. Preparação das gomas orais

Tal como previamente referido, o desenvolvimento das formulações de gomas orais foi realizado tendo em conta a perspetiva da sua preparação à escala oficial, como medicamento manipulado. Deste modo, não só os excipientes foram selecionados com base na sua função, facilidade e custo de obtenção, como também o método de preparação foi otimizado, com base na literatura, para garantir a sua exequibilidade [18]. No decurso deste trabalho foram testadas diferentes formulações base. A Tabela 1.6 apresenta a composição qualitativa e quantitativa das formulações preparadas. A designação das formulações foi atribuída com base em números (que diferenciam a composição qualitativa das formulações) e letras (que diferenciam variações quantitativas dentro de cada número).

Tabela 1.6- Composição qualitativa e quantitativa das diferentes formulações testadas

	Glicerina (%)	Gelatina (%)	Água (%)	Sorbitol (%)	Goma arábica (%)	Goma Xantana (%)	Aromatizante (%)	s.a. (%)	Nº de lotes
1	75,00	16,70	8,30						2
2A		16,70	63,30	20,00					3
2B		16,70	73,30	10,00					3
2C		16,70	68,30	15,00					1
3		16,70	63,30	10,00	10,00				1
4			73,30	10,00	16,70				1
5			89,00	10,00		1,00			1
6A		16,70	72,30	10,00		1,00			1
6B		16,70	73,20	10,00		0,10			1
7A		16,70	63,00	20,00			0,30		1
7B		16,70	62,30	20,00			1,00		1
8A		16,70	63,00	20,00			0,30		1
8B		16,70	62,30	20,00			1,00		1
9A		16,70	72,20	10,00		0,10	1,00		1
9B		8,35	80,55	10,00		0,10	1,00		1
10A		16,70	62,00	20,00			1,00	0,3	1
10B		16,70	71,9	10,00		0,10	1,00	0,3	1

O desenvolvimento desenrolou-se a partir de uma formulação de gelatina glicerinada encontrada na revisão de literatura elaborada, e que caracteriza a formulação 1 [18]. As alterações qualitativas que caracterizam a numeração das formulações estão resumidas na Tabela 1.7.

Tabela 1.7 - Caracterização das formulações

1	É caracterizado pelos excipientes glicerina, gelatina e água.
2	A glicerina da Formulação 1 foi substituída por outro plastificante, o sorbitol
3	Aos excipientes da Formulação 2 foi adicionada a goma arábica (ou acácia), muito usada na preparação de pastilhas, e sugerida pela formulação original, por forma a acrescentar suavidade à formulação [18][25].
4	A gelatina da Formulação 2 foi substituída por goma arábica, numa tentativa de estudar a importância do papel da gelatina nas formulações.
5	A gelatina da Formulação 2 foi substituída pela goma xantana.
6	A goma arábica da Formulação 3 foi substituída pela goma xantana.
7	Este lote assinala a adição de essência de banana como aromatizante à Formulação 2.
8	Por comparação à Formulação 7 é utilizada essência de cereja como aromatizante.
9	O aromatizante de banana é adicionado à Formulação 6. Foi apenas testado o aromatizante de banana já que se considera que não existem diferenças tecnológicas entre formulações que variam apenas no aromatizante.
10	Correspondem às formulações 7B e 9A, adicionadas de prednisolona

O teor de excipientes utilizado foi definido com base num racional de segurança suportado pela literatura especializada [57]. As gomas orais foram preparadas por fusão, mistura dos excipientes a quente e por moldagem. O método de preparação encontra-se detalhado na Tabela 1.8.

Tabela 1.8 - Método de preparação das formulações de gomas orais de prednisolona

1	Pesar os excipientes a incorporar em cada formulação.
2	Aquecer o banho termostaticado a 80°C.
3	Num copo de precipitação adicionar a goma xantana/goma arábica à água MiliQ, fortemente agitada, sob a forma de chuva, recorrendo a um agitador em hélice ou, em alternativa a agitação manual, até que esteja completamente dispersa e livre de grumos. Verter para uma cápsula de porcelana, e colocar a aquecer no banho durante 1 minuto. (Quando não há adição de gomas o primeiro excipiente a ser adicionado à água é o sorbitol (ou no caso da formulação 1A a glicerina), numa cápsula de porcelana, agitando com uma vareta de vidro, que posteriormente também deverá ser colocada no banho).
4	Adicionar o sorbitol à cápsula de porcelana no banho termostaticado, agitando com uma vareta de vidro, até que a preparação esteja homogénea.
5	Ao longo de um período de 3 minutos, adicionar lentamente a gelatina à cápsula de porcelana, no banho termostaticado, com o auxílio de uma vareta de vidro, agitando até que esteja completamente dispersa e livre de grumos. Minimizar os movimentos para evitar o excesso de formação de bolhas de ar.
6	Continuar o aquecimento por 20 minutos.
7	Pulverizar os comprimidos de prednisolona recorrendo a um almofariz e pilão de porcelana.
8	Diminuir a temperatura da preparação para 40°C (controlar com um termómetro) e adicionar o pó contendo prednisolona.
9	Adicionar o aromatizante e agitar até desaparecerem as bolhas de ar.
10	Verter a goma oral fundida para os moldes (previamente calibrados ou, na sua impossibilidade, verter um volume rigoroso de formulação com uma pipeta repetidora ou uma seringa, que corresponda à massa desejada).
11	Deixar arrefecer e solidificar
12	Retirar as gomas orais formadas dos moldes.

As formulações foram acondicionadas em embalagens de plástico, do tipo boião para medicamentos manipulados, mantidos fechados durante o tempo de estudo e armazenados no frigorífico (2-8°C).

A formulação base utilizada para o pré-teste de palatibilidade foi preparada nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Cova da Beira para garantir a qualidade da preparação intermédia e permitir a avaliação da exequibilidade de preparação da formulação em ambiente mais próximo da realidade.

4.4. Caracterização tecnológica das formulações

4.4.1. Caracterização organolética, massa e espessura

A caracterização organolética das gomas orais foi efetuada sob o ponto de vista técnico e farmacêutico, mas também tendo em consideração os seus possíveis utilizadores, as crianças. As formulações foram cuidadosamente observadas e analisadas quanto às seguintes características: o aspeto (cor, opacidade e homogeneidade) que foi avaliado analisando a formulação contra a luz natural; o odor por observação direta; e a consistência pelo manuseamento das preparações. A massa foi avaliada através da massa média das gomas orais preparadas em cada formulação, pesadas numa balança de precisão. A espessura foi obtida pela espessura média das gomas orais preparadas em cada formulação, com auxílio de uma craveira manual. Todas as avaliações foram realizadas pelo mesmo operador.

4.4.2. Análise texturométrica

A análise texturométrica foi efetuada com recurso a um texturómetro *Stable Micro Systems TAXT Plus® (Reino Unido)*, com dois tipos de ensaios: análise de dureza e análise do perfil geral de textura, pelo ensaio de dupla compressão, conhecido como *Texture Profile Analysis (TPA)*. Ambos são realizados através de um teste de compressão, com o mesmo princípio, sendo que no TPA esta ocorre em duplicado para simular a ação da mandíbula num processo de mastigação (frequentemente utilizado na indústria alimentar): uma sonda com dimensão e características adequadas desce a uma velocidade definida (pré-teste) até atingir a amostra, onde adquire uma velocidade de teste. Uma vez percorrida a distância definida, a sonda retorna à sua posição inicial a uma velocidade de pós-teste. Durante o ensaio, o *software do aparelho* regista as forças exercidas no contacto com a amostra e no retorno à posição inicial, traçando um gráfico de força versus tempo. Os resultados das medições foram obtidos a partir do *software* acoplado ao texturómetro em folhas de cálculo e gráficos. Os ensaios foram realizados à temperatura ambiente posicionando as amostras na plataforma do aparelho.

Para efeitos comparativos foi utilizada uma formulação comercial de goma oral, referida no texto como “comparador comercial”. Este comparador comercial foi obtido numa farmácia comunitária e a sua composição está descrita no Anexo 1.8.

Foram determinadas diferenças significativas entre os parâmetros texturométricos usando análise estatística One-way e Two-way ANOVA ($p < 0.05$), através do *software* GraphPad Prism 6.0.

4.4.2.1. Análise de dureza

Para a avaliação inicial de dureza das formulações base foi selecionada uma sonda com extremidade em forma de agulha (P2/N), no modo compressão, com uma distância de

penetração de 5mm, velocidades pré-teste, teste e pós-teste de 3 mm/s e *trigger force* de 0,05 N, com base na otimização do método previamente realizada pelo mesmo grupo de investigação [60,61]. A dureza, em gramas (g), corresponde à força máxima exercida pela sonda para penetrar a amostra e percorrer a distância definida. Este ensaio foi realizado para caracterizar 9 formulações base:1A, 2A, 2B, 7A, 7B, 8B, 9A, 9B, 10A e 10B, em triplicado, em três pontos diferentes de cada goma (e equidistantes do centro), tendo sido calculada a média e o desvio padrão das medições.

4.4.2.2. Análise do perfil de textura: Ensaio de dupla compressão

A análise do perfil de textura (TPA) foi realizada nas formulações contendo prednisolona e nas suas bases equivalentes (10A e 10B, 7B e 9A) em três gomas, tendo sido calculada a média e o desvio padrão das três medições. Efetuaram-se duas compressões na superfície de cada goma, através de uma sonda cilíndrica com 10 mm de diâmetro (P/10), no modo compressão, com uma distância de penetração de 5mm, velocidades pré-teste, teste e pós-teste de 3 mm/s e *trigger force* de 0,05 N. As variáveis estudadas foram a dureza, em gramas (g); adesividade em gramas/segundo (g/seg); resiliência, em percentagem (%); coesividade (adimensional); elasticidade, em percentagem (%); e mastigabilidade (adimensional). As amostras foram analisadas após preparação no próprio dia.

O gráfico traçado com as medições de força *versus* tempo, neste método de simulação da ação da mastigação, permite estudar parâmetros de textura primários (por corresponderem a medições diretas), tais como a dureza (em gramas), coesividade (adimensional), elasticidade (em percentagem) adesividade (em gramas/segundo) e parâmetros de textura secundários (derivados dos primeiros) dos quais se destaca a mastigabilidade. Estes parâmetros objetivos têm correlação com a análise sensorial a que fazem referência. O Anexo 1.9 apresenta o gráfico que descreve o comportamento geral de todas as amostras durante o ensaio de dupla compressão TPA. Os picos alcançado na primeira compressão, ou seja, a força máxima (F_{máx}) representa a dureza ou resistência à compressão. A adesividade é definida pela área da força negativa entre compressões (área 5). A resiliência é calculada pela divisão da área da força positiva (área 3) pela área da força negativa (área 4) da primeira compressão. A coesividade determina-se pela diferença entre as áreas da força positiva durante a segunda (área 2) e primeira (área 1) compressão, e a elasticidade pela diferença entre as distâncias percorridas na segunda (distância 2) e primeira (distância 1) compressão para cada uma das amostras avaliadas. Finalmente, a mastigabilidade é obtida através do produto entre a dureza, coesividade e elasticidade. [62]

4.4.3. Ensaio de desagregação

O ensaio de desagregação foi adaptado dos ensaios farmacopeicos “2.9.1. Desagregação dos comprimidos e das cápsulas: Ensaio B - Comprimidos e cápsulas de grandes dimensões” e

“2.9.25. Libertação das substâncias ativas contidas em gomas para mascar medicamentosas”. [19] Este ensaio destinou-se a determinar o maior ou menor grau de desagregação das gomas orais, numa solução de saliva artificial de grau farmacopeico, durante 30 minutos. Utilizando o aparelho de desagregação *Distek sensIR 3200 (Estados Unidos)*, considerou-se que a desagregação foi atingida quando não restou qualquer resíduo sobre a rede, à observação visual. A temperatura foi regulada para $37\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ e definidas 30 deslocações por minuto. Foram examinadas as formulações contendo prednisolona e as suas bases equivalentes: 10A, 10B, 7B e 9A em triplicado. O ensaio foi repetido duas vezes.

4.5. Pré-avaliação da palatibilidade

A pré-avaliação de palatibilidade permitiu estudar a palatibilidade - sabor e textura (sensação na boca) de 2 formulações base: 7B e 9A. Foram recrutados 5 investigadores, pertencentes à equipa de investigação, que após a prova atribuíram um valor da escala hedónica de 5 pontos a cada uma das preparações através da ficha de análise sensorial apresentada no Anexo 1.10.

5. Resultados e Discussão













5.1. Caracterização tecnológica das formulações

5.1.1. Caracterização das formulações base

5.1.1.2. Caracterização organolética, massa, espessura e diâmetro

As características organoléticas, massa e espessura das formulações base 1, 2A, 2B, 2C, 3A, 6B, 7A, 7B, 8A, 9A observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação, encontram-se resumidas na Tabela 1.9. As formulações 4, 5 e 6A não estão descritas já que não foi possível obter-se uma formulação final sólida.

Tabela 1.9. Características organoléticas das formulações base observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação

		1	2A	2B	2C	3A	6B
Imagem da formulação							
Aspecto	Cor	Amarela				Amarela escura	Amarela
	Opacidade	Opaca	Transparente			Opaca	
	Homogeneidade	Homogénea				Não homogénea	Homogénea
	Odor	Caraterístico a gelatina					
	Consistência	Gomosa					
Espessura média (mm)		16,3	17,0	17,0	17,0	16,3	17,0
Massa média (g)		9,32	7,55	7,83	7,72	7,82	6,78
Diâmetro médio (cm)		3,0					
		7A	7B	8A	8B	9A	9B
Imagem da formulação							
Aspecto	Cor	Amarela					Amarela Clara
	Opacidade	Transparente					
	Homogeneidade	Homogénea					
	Odor	Suave a Banana	Banana	Suave a cereja	Cereja	Banana	
	Consistência	Gomosa					
Espessura média (mm)		16,3	17,0	17,0	17,0	17,0	17,0
Massa média (g)		7,32	7,25	7,83	7,82	7,82	7,83
Diâmetro (cm)		2,5					

A formulação 1 corresponde à base de desenvolvimento deste trabalho, tendo originado uma goma com características organoléticas gerais de acordo com o perfil alvo da qualidade do produto definido. A glicerina é usada como plastificante da gelatina, o agente gelificante. É um edulcorante, sendo 0,6 vezes mais doce que a sacarose, e por isso usado como aditivo alimentar. A sua ação como humectante evita o ressecamento da goma. Como é emoliente, tem ação levemente laxante. É usada para concentrações <20% como conservante antimicrobiano, o que poderá beneficiar a formulação, já que se encontra a 75%. Doses elevadas administradas por via oral podem provocar dor de cabeça, sede, náuseas e hiperglicemia [57]. É usada para concentrações <20% como conservante antimicrobiano, o que poderá beneficiar a formulação, já que se encontra a 75% [57]. Uma vez que esta formulação tem como população-alvo as crianças, mais sensíveis aos efeitos adversos dos excipientes, tentou-se substituir a glicerina por outro excipiente que apresentasse vantagens adicionais tendo em conta o perfil do produto. A formulação original sugere a adição de um conservante, o metilparabeno. Contudo, decidiu-se suprimir o conservante nesta fase do

desenvolvimento dado ao reduzido teor em água da preparação final, a presença de glicerina/sorbitol em elevadas concentrações, o facto das preparações se destinarem a serem administradas num curto período de tempo (o que é característico dos medicamentos manipulados) e tendo em conta que os conservantes estão associados a potenciais reações alérgicas, nomeadamente os parabenos. Todo o desenvolvimento da formulação, ao longo das formulações, assenta no princípio da simplicidade da formulação final como promoção da sua exequibilidade de manipulação e segurança.

A substituição da glicerina foi realizada com sorbitol que, além de ser um agente estabilizante, é também um humectante e edulcorante, mais doce do que a glicerina, com 50-60% da doçura da sacarose, sendo muito usado na formulação de comprimidos mastigáveis, bem como outros produtos alimentares, devido ao seu sabor doce e agradável sensação de frescura [57]. Tem maior tolerância por parte dos diabéticos em relação à sacarose, contudo, não é considerado incondicionalmente seguro. Os efeitos adversos do sorbitol estão associados à sua ação laxante, assim não é aconselhada a ingestão de > 20g/dia em adultos, quantidade a partir da qual é usado como laxante osmótico [63-65]. Possui como vantagem não ser cariogénico, muito importante para as crianças [66]. A dissolução da gelatina em sorbitol foi mais fácil comparativamente com a glicerina. Nesta formulação foram testadas diferentes concentrações de sorbitol: 20% (formulação 2A), 10% (formulação 2B) e 15% (formulação 2C), sendo que a redução do sorbitol teve por objetivo aumentar a segurança da preparação na perspetiva osmótica. As formulações 2A e 2B foram preparados três vezes para otimizar a quantidade de goma preparada em cada lote, já que a preparação de 50ml provoca a formação de mais espuma, do que a preparação de 100ml. Para todas as formulações foi possível obter gomas orais com boas características organoléticas sendo possível concluir que as diferentes concentrações de sorbitol não alteraram as características organoléticas em estudo.

Considerando que a goma oral se destina à incorporação de um pó decorrente da trituração de comprimidos previu-se ser necessário garantir uma boa suspensão dos componentes insolúveis na mistura de goma de base. Deste modo, testou-se no lote 3 a goma arábica que, além de ser um agente estabilizante e viscosificante, é usada como agente suspensor a concentrações de 5-10%, facto importante durante a adição da prednisolona, já que esta é insolúvel em água [57]. A solução aquosa de goma arábica possui carga negativa na sua superfície, assim, a adição de gelatina que possui carga positiva, levou à formação de um coacervado. A goma resultante apresentou aspeto heterogéneo e foi rejeitada.

A remoção da gelatina da formulação 4 originou uma preparação que se manteve líquida e fluída, sem consistência gomosa, ou seja, não gelificou, comprovando-se assim, o papel fundamental deste excipiente. Para a formulação 5, por outro lado, nem sequer foi possível terminar a preparação devido ao elevado teor de goma xantana, tendo sido obtida uma preparação com aspeto de pasta. Efetivamente, a goma xantana é bastante usada em formas

farmacêuticas orais e produtos alimentares, como agente suspensor e agente estabilizante [67-69]. Contudo, a sua concentração deve ser $\leq 1\%$ [57]. Também para o lote 6A não foi possível adicionar toda a quantidade de goma xantana (1%). A redução da concentração para 0,1% (lote 6B) permitiu incorporar totalmente a goma xantana, embora com grande dificuldade e através de agitação intensa, provocando a formação de muita espuma na preparação, e conseqüentemente nas gomas orais (Tabela 1.9).

Uma vez que o objetivo do desenvolvimento das potenciais formulações base é mascarar o sabor amargo característico da prednisolona, na formulação 7 foram testadas 2 concentrações diferentes de 2 aromatizantes, o de banana: 0,3% (formulação 7A) e 1% (formulação 7B); e o de cereja: 0,3% (formulação 8A) e 1% (formulação 8B). A formulação citada na bibliografia sugere a adição de 10-12 gotas de aromatizante [18]. Foram pesadas 12 gotas de aromatizante que correspondiam a 0,250 g, ou seja, 0,250 ml. Como a quantidade de água purificada usada era de 63,3g, decidiu-se retirar esses 0,300g de água e substituí-lo por aromatizante, chegando assim aos 0,3% da formulação 7A e 8A. Contudo, nestas formulações, o odor da goma era demasiado suave, e na medida em que o odor possa estar relacionado com o sabor, previu-se que potencialmente poderia não mascarar adequadamente o sabor do fármaco. O problema da formação de bolhas de ar na preparação que ocorreu em alguns lotes, foi solucionado pela adição de aromatizante, já que quando o aroma é adicionado, as bolhas de ar desaparecem instantaneamente.

Segundo a revisão de literatura efetuada, dois aromas são considerados favoritos pelas crianças: o aroma de banana e o aroma de cereja [70]. O aromatizante de cereja tem a vantagem adicional de mascarar o sabor de fármacos amargos, como a prednisolona [59]. Contudo, para além das características como o sabor e a textura/consistência da forma farmacêutica, a cor também é um fator determinante de aceitabilidade. A cor complementa o sabor e deve de ir ao encontro da expectativa do doente, como por exemplo, a cor roxa deve ser usada em preparações com sabor a uva e a cor vermelha em sabores como cereja [18]. Além disso, as monografias FGP. A.V.10 e A.V.11 relativas à suspensão oral de prednisolona sugerem a adição do aromatizante de banana [4]. Assim para a preparação das formulações base seguintes 9A e 9B (bem como para a preparação de formulações com prednisolona) optou-se pelo aroma de banana, pois as gomas são amarelas e este aromatizante estava também disponível em maior quantidade no laboratório.

Para estudar o comportamento da gelatina, na formulação 9, foram testadas diferentes concentrações de gelatina: 16,7% (formulação 9A) e 8,35% (formulação 9B). Ambas as formulações apresentaram características organolépticas semelhantes, com exceção da cor, já que a formulação 9B, que possui menos gelatina, é mais clara, confirmando que é este excipiente que confere a cor às formulações. Apesar de ambas possuírem uma consistência gomosa, a formulação 7B, quando manipulada, dava a sensação de ser mais mole e frágil e colar mais às superfícies.

No decorrer desta caracterização, foram usados dois moldes diferentes, o primeiro na preparação das formulações 1 a 6B (com diâmetro de 3cm), e o segundo na preparação das formulações 7A a 9B (com diâmetro de 2,5cm). A necessidade da utilização de um segundo molde, resultou da deterioração do primeiro durante a sua manipulação, e da sua indisponibilidade de aquisição no mercado. Com o segundo molde foi mais fácil desenformar as gomas, que ficaram com uma superfície mais brilhante, e por isso foi escolhido para seguir com os respetivos estudos. Além disso, permite uma preparação em maior quantidade, já que é possível preparar 30 gomas ao mesmo tempo, ao passo que com o anterior só eram possíveis preparar 15. Na prática, foi muito difícil encontrar moldes adequados à preparação de gomas orais, já que os fornecedores da indústria farmacêutica não possuem moldes de gomas orais, e por outro lado, na indústria alimentar não são comuns moldes de gomas de pequeno tamanho. A solução deste problema poderá passar por, no futuro, a farmácia encomendar moldes à medida [40]. A solução ideal seria dispor de moldes de dimensão apropriada e calibrá-los para facilitar a preparação, tal como preconizado noutras preparações por moldagem, como é o caso dos supositórios [71]. Posto isto, houve a necessidade de utilizar moldes da indústria alimentar, e no segundo molde, de adaptar um volume de preparação de 5ml para obter a dimensão adequada a garantir que a criança toma a totalidade da goma oral. Com 100 ml de preparação é possível formular 12 gomas, já que parte da água evapora durante o aquecimento no banho. Esta adaptação de molde e dimensão foi efetuada a partir da formulação 7A (inclusive), sendo que todas as formulações possuem espessura semelhante, mesmo quando preparadas pelo primeiro molde. Todas as variações de massa observadas devem-se às diferentes densidades dos excipientes que compõem as preparações. A formulação 1 é a mais pesada devido à presença de glicerina, e a 6B a mais leve devido à presença de bolhas.

Com base nos valores obtidos e discutidos foram selecionadas 8 formulações para análise da dureza: 1A, 2A, 2B, 7A, 7B, 8B, 9A e 9B. A formulação 2C foi rejeitada uma vez que não apresentou características relevantes, quando comparada com as formulações 2A e 2B. A formulação 8A foi rejeitada em relação à 7A porque, pelas razões já mencionadas, foi preferida a seleção do aromatizante de banana, e em relação à 8B porque a adição de diferentes concentrações de aromatizante não demonstrou diferenças de caracterização relevantes. Outros excipientes podiam ter sido considerados durante a preparação das formulações de goma oral, nomeadamente, a bentonite, cujo objetivo é ajudar na suspensão da substância ativa durante o processo de preparação, ou seja, é um agente suspensor, o aspartamo que é um agente edulcorante, e o ácido cítrico que confere acidez para realçar o sabor, correndo o risco de realçar o sabor amargo da prednisolona [18].

5.1.1.2. Análise da dureza

As bases das gomas foram caracterizadas quanto à dureza num ensaio com uma sonda com configuração de agulha. A dureza foi determinada, em gramas, pela força máxima ($F_{\text{máx}}$) que

a sonda do texturómetro exerceu sobre uma amostra após preparação. Quanto maior a dureza das formulações, maior a $F_{máx}$ [62].

Os resultados do estudo da dureza nas 8 formulações de base selecionadas apresentam-se na Figura 1.1. Os desvios padrão variam entre 0,001 e 0,003, e por isso as barras de erro não são perceptíveis.

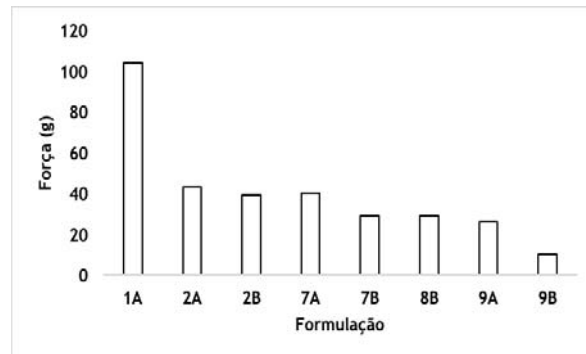


Figura 1.1- Dureza, em gramas, das formulações 1A, 2A, 2B, 7A, 7B, 8B, 9A, 9B (média de n=3 medições por formulação)

Verifica-se que a formulação 1A é a que possui maior dureza, correspondendo à formulação com menor teor de água e maior teor de plastificante (glicerina) e não contém espessante adicional. A formulação 9B que possui apenas 8,35% de gelatina apresenta a menor dureza, correspondendo a uma diferença significativa em relação à formulação 9A, menos de metade do valor de dureza (26g e 10g, 9A e 9B, respetivamente), sendo que apenas diferem no teor de gelatina (8,35% para 9B e 16,70% para 9A) evidenciando a importância deste excipiente na dureza das formulações. A formulação com sorbitol a 20% (2A) e, conseqüentemente com menos água, apresenta uma dureza superior, contudo significativa, em relação à formulação com sorbitol a 10% (2B) (43g e 39g, 2A e 2B, respetivamente), e por sua vez, esta possui maior dureza que a formulação com sorbitol a 10% e goma xantana a 0,1% (9A), ou seja, a presença de goma xantana e/ou aromatizante diminui a dureza das gomas. De facto, foi possível observar que a adição do aromatizante diminuiu a dureza das gomas de uma forma dependente da concentração utilizada: para 7B (1% de aromatizante) a dureza foi de 29g enquanto que a formulação 7A (0,3% aromatizante) apresentou dureza de 40g. A dureza de todas as formulações foi significativamente diferente em termos estatísticos (One-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$), exceto entre as formulações 7B e 8B, o que demonstra que cada base de goma confere características próprias à formulação. Assim, tal como esperado verifica-se que não existem diferenças entre formulações que apenas diferem no aromatizante utilizado. A aplicação deste ensaio foi bastante fácil, não revelando qualquer problema na manipulação das gomas, nomeadamente na sua deformação ou colagem à sonda.

5.1.2. Caracterização de formulações com prednisolona

5.1.2.1. Caracterização organolética, massa, espessura e diâmetro

Tabela 1.10- Características organoléticas das formulações com prednisolona observadas à temperatura ambiente e imediatamente após preparação

		10A	10B
Imagem da formulação			
Aspecto	Cor	Amarela	
	Opacidade	Transparente	
	Homogeneidade	Homogênea	
Odor		Banana	
Consistência		Gomosa	
Espessura média (mm)		17,0	
Massa média (g)		7,825	7,823
Diâmetro (cm)		2,5	

Com base na caracterização organolética, dureza e no racional selecionaram-se as duas bases para incorporar a prednisolona: 7B e 9A, obtendo-se as respectivas formulações com prednisolona 10A e 10B. Estas formulações foram preparadas com o segundo molde, pelas razões supramencionadas. Esta preparação revelou-se bastante simples, fácil e rápida, com apenas o cuidado de se verificar que não era ultrapassada e temperatura de 40°C, para evitar a degradação do fármaco [56]. Apesar da dose prescrita na população pediátrica mais comum ser de 5 mg, a adição de 20 mg nas formulações base, permitiu-nos testar a dosagem máxima de prednisolona atualmente disponível no mercado, em forma de comprimido.

As formulações apresentam características organoléticas, massa e espessura semelhantes às suas bases, refletindo a sua potencial aplicabilidade na população pediátrica.

5.1.2.2 Análise da dureza

A goma oral de prednisolona destina-se a ser mastigada antes de ser engolida, e por isso, analisaram-se as gomas orais no sentido de se obterem valores texturométricos objetivos e relacionáveis com parâmetros sensoriais. Assim, numa primeira fase, caracterizaram-se as formulações com prednisolona, 10A e 10B, quanto à sua dureza, por comparação com as respectivas formulações base 7B e 9A. Os resultados apresentam-se na Figura 1.2. Os desvios padrão variam entre 0,001 e 0,002, e por isso as barras de erro não são perceptíveis.

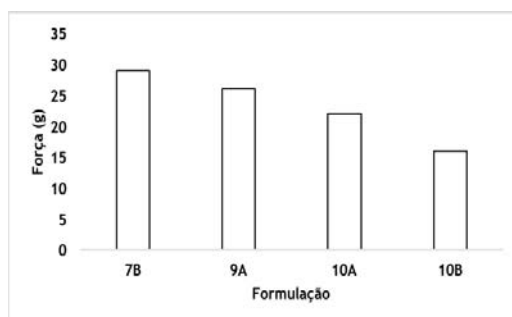


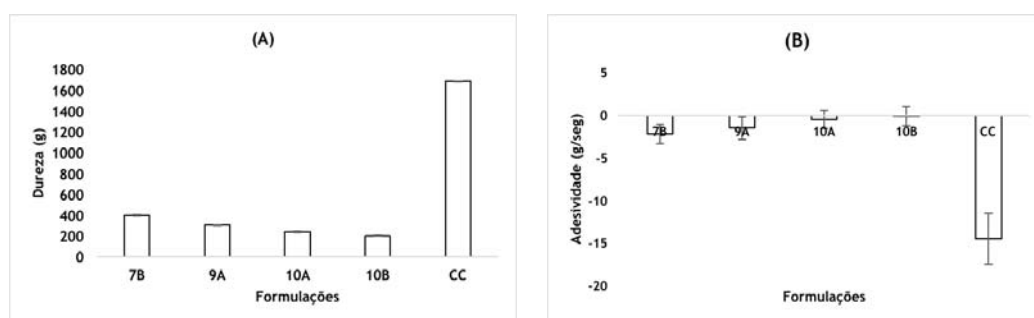
Figura 1.2- Dureza, em gramas, das formulações com prednisolona 10A e 10B, e respectivas formulações base 7B e 9A (média de n=3 medições por formulação, em triplicado, e desvio padrão)

A adição de prednisolona diminuiu a dureza das formulações (22g e 16g, 10A e 10B, respetivamente), em comparação às formulações base (29g e 26g, 7B e 9A, respetivamente), com significado estatístico (One-way ANOVA, Teste de Tukey para comparações múltiplas, $p < 0.05$). Por outro lado, a primeira análise de dureza do comparador comercial revelou um valor de dureza de 831g, que por sua vez, foi diminuída ao remover-se o revestimento de cera de abelha e carnaúba, que reveste a superfície da goma e que aumenta a dureza do produto. O comparador comercial possui um valor de dureza muito superior ao das formulações preparadas: 526g (DP=0,113). Contudo, segundo o perfil alvo da qualidade do produto, o valor da dureza da goma deveria ser igual ou menor valor em relação ao comparador comercial, e por isso, está de acordo com o objetivo estabelecido.

Durante o ensaio não houve qualquer deformação das gomas ou colagem à sonda, tal como já se tinha verificado na análise da dureza das 8 formulações base.

5.1.2.3. Análise do perfil de textura: Ensaio de dupla compressão

Numa segunda fase, as formulações de base selecionadas e as suas formulações equivalentes contendo prednisolona foram caracterizadas mais extensivamente num ensaio que simula a mastigação, através de dupla compressão. Após o estudo dos parâmetros do TPA nas 4 formulações e no comparador comercial, foram registados os seguintes resultados na Figura 1.3.



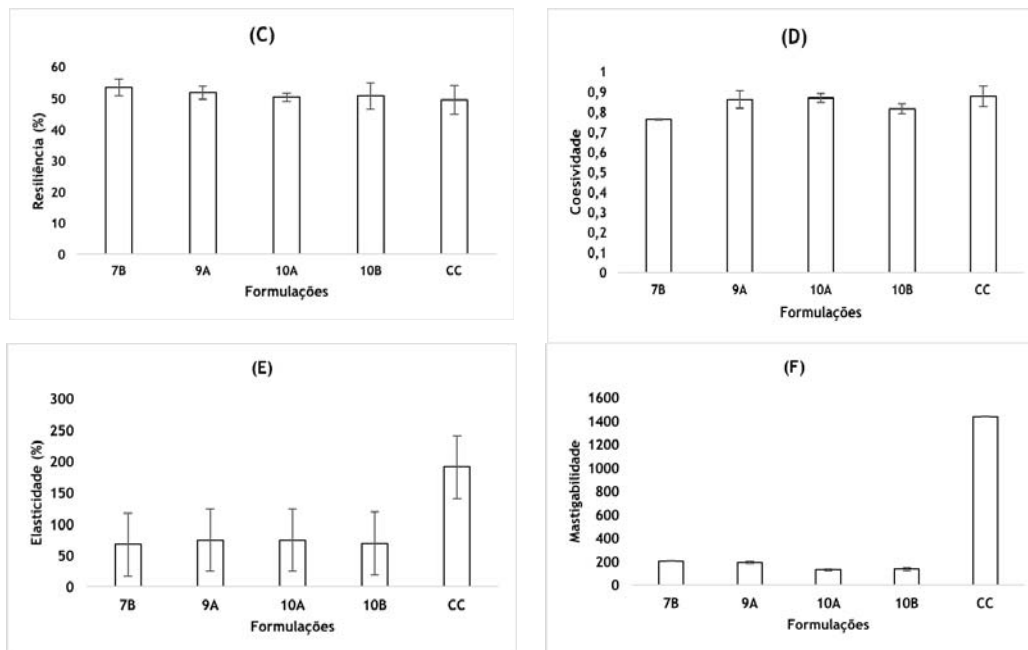


Figura.1.3- Perfil da textura das formulações 7B, 9A, 10A e 10B, e do respetivo comparador comercial: (A) Dureza, em g; (B) Adesividade, em g/seg; (C) Resiliência, em %; (D) Coesividade; (E) Elasticidade, em %; (F) Mastigabilidade (média de n=3 medições por formulação e desvio padrão)

Ao observar a Figura 1.3, é possível concluir que, relativamente aos parâmetros de textura, de um modo geral, todas as amostras apresentam um comportamento semelhante ou de valor inferior comparativamente ao comparador comercial, de acordo com o perfil alvo de qualidade do produto objetivado.

A dureza, em gramas, é definida como a força máxima exercida durante o ciclo da primeira compressão [62]. Os valores de dureza obtidos (A), bem como o erro associado, são superiores quando comparados com o ensaio anterior de análise de dureza com uma compressão. Esta realidade pode explicar-se em virtude da metodologia ser simplesmente diferente da do outro ensaio, em que a agulha penetra a amostra num único ponto e aqui há uma compressão com maior diâmetro, através de uma agulha em cilindro. . A média destes valores também é referente a 3 gomas diferentes enquanto que no anterior é devido a 3 gomas diferentes em 3 pontos de cada goma. Além disso, a integridade da goma após a primeira compressão é questionável, já que se verificava uma ligeira deformação física da mesma, nomeadamente na formulação menos dura, 10B. Por outro lado, verifica-se a mesma ordem crescente de dureza das formulações: 10B, 10A, 9A e 7B, corroborando o fato de que a adição de prednisolona diminui a dureza. A introdução de predsinolona nas formulações 7B e 9A alterou significativamente a dureza das gomas resultantes (10A e 10B), quando esta foi comparada através de um teste estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$). As formulações preparadas possuem ainda valores diferentes (inferiores) do comparador comercial, com significado estatístico, apresentando menor resistência à

compressão. A caracterização das gomas no que respeita à dureza é, por isso, consistente com o observado no ensaio inicial.

A adesividade, em gramas/segundo, relaciona-se com o tempo de permanência da formulação no local de aplicação, representado o trabalho necessário para vencer as forças de tração entre a superfície da amostra e a superfície do êmbolo, ou seja, consiste na força total necessária para puxar o êmbolo de compressão a partir da goma [62]. Os valores de adesividade das formulações de goma oral com e sem prednisolona são baixos o que indica o seu reduzido potencial para aderir à cavidade bucal e aos dentes, durante o processo de mastigação. Não obstante se verificar uma aparente ordem crescente de valores: 10B, 10A, 9A, 7B, estas diferenças não têm significado estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$). Observou-se que o método apresentou limitações nomeadamente pelo facto de algumas das gomas (particularmente a 10B) tenderem a colar-se à sonda e levantar da plataforma, o que pode gerar resultados inferiores ao real. Contudo, os valores para os quais a goma levantou da plataforma não foram considerados, já que não são fidedignos. Além disso, pela manipulação manual podemos verificar que são “colantes”. Este aspeto sublinha a necessidade de analisar com perspetiva crítica os resultados do TPA valorizando os parâmetros que são mais relevantes para a formulação em estudo. O comparador comercial apresenta um valor de adesividade muito superior em relação ao das formulações preparadas, com significado estatístico (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$), já que o revestimento de cera de abelha e carnaúba (cuja uma das funções, é a de diminuir a adesividade) foi removido, diferença esta que era sentida durante a manipulação.

A resiliência, em percentagem, constitui a capacidade de uma amostra recuperar a sua forma, após sobre ela ter sido exercida uma força [62]. Os valores de resiliência obtidos (C) das formulações são semelhantes entre si, e ao comparador comercial, não apresentando diferenças estatísticas (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$). Para todas as gomas verificou-se que após a primeira compressão estas mantinham ainda a sua estrutura geral intacta (sem fratura da estrutura), embora fosse notória alguma deformação por compactação sendo que estes resultados demonstram que, nestas condições as formulações exercem força contrária à compressão para recuperação da forma original, embora esta não seja completamente atingida.

A coesividade resulta da força exercida por ligações internas da goma e pode ser medida como a taxa à qual o material se desintegra sob ação mecânica, sendo que a resistência à tracção é uma manifestação deste parâmetro [62]. A medida da coesividade revela o comportamento da formulação face a uma segunda compressão relativamente aos parâmetros medidos na primeira compressão [62]. Os valores de coesividade obtidos (D) das formulações são semelhantes entre si, e ao comparador comercial, não apresentando diferenças estatísticas (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$). Estes

valores estão de acordo com o perfil alvo do produto já que mostram que a goma oferece pouca resistência à mastigação (ação mecânica da mandíbula) o que é particularmente relevante atendendo à população alvo destas formulações.

A resiliência está correlacionada com a elasticidade, já que a elasticidade é um índice de quanto se recupera, em altura relativamente à inicial, depois da primeira compressão, e a resiliência, a força, em trabalho, exercida para recuperar a forma da goma. Os valores de resiliência são muito semelhantes entre si, (entre aproximadamente 50 e 53%, 10A e 7B, respetivamente), tal como os valores de elasticidade, que também não possuem diferença estatística (aproximadamente 67 e 74%, 7B e 10A, respetivamente (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$). Assim pode assumir-se que quanto maior a elasticidade, menor a resiliência. Por outro lado, a elasticidade está relacionada com a coesividade. Se uma goma apresenta uma matriz mais coesa, é de esperar que a recuperação de altura entre a primeira e segunda compressão seja mais elevado, o que acontece, com exceção das formulações 9A e 10A. Contudo, os valores de elasticidade obtidos para as formulações apresentam valores de desvio padrão elevados (entre os 0,283 e 2,303, 7B e CC, respetivamente), e por isso a sua fiabilidade pode ser colocada em causa. Além disso, o valor do comparador comercial apresenta uma elasticidade de aproximadamente 200%. Na prática, havia destaque de uma película no topo após primeira compressão, e a sonda ao descer na segunda compressão, detetava a película destacada. As formulações preparadas possuem elasticidade significativamente diferente do comparador comercial.

Sendo a mastigabilidade um parâmetro resultante do produto entre a dureza, coesividade e elasticidade, os resultados obtidos estão de acordo com o esperado. Relembrando que os valores médios das formulações obtidos para a dureza são semelhantes entre formulações, os valores de mastigabilidade também o são, com uma ordem crescente de mastigabilidade das formulações: 10B, 10A, 9A e 7B. Por outro lado o valor de mastigabilidade do comparador comercial teria que ser igualmente mais elevado, já que quanto mais dura for a amostra, mais energia será requerida na sua mastigação [72]. Todos os resultados obtidos apresentam diferenças estatísticas, exceto a comparação da 10A e 10B (Two-way ANOVA, Teste de Sidak para comparações múltiplas, $p < 0.05$).

Segundo os resultados supramencionados, as formulações com prednisolona possuem parâmetros textuométricos semelhantes às respetivas bases, apresentando-se conforme o perfil alvo de qualidade do produto. A maior diferença passa pela redução de dureza. Assim, a adição do pó de prednisolona permitiu obter gomas orais com menor dureza e adesividade, e de resiliência, coesividade e elasticidade semelhante, facilitando a sua mastigabilidade. Como estas alterações não são significativas abre-se um potencial de aplicação grande porque significa que a introdução de outro pó poderá originar características textuométricas semelhantes. A aplicação deste ensaio foi muito útil na medida em que permitiu analisar o comportamento das gomas quando submetidas a uma força de penetração por outro objeto,

simulando a mastigação, contribuindo tanto para a sua caracterização, como para a sua facilidade de manuseamento e aceitabilidade por parte do doente. Contudo, há necessidade de analisar os resultados sempre de forma crítica, tendo em conta o que ocorre nos procedimentos experimentais, não esquecendo que a todos os ensaios estão associadas limitações.

5.1.2.3 Ensaio de desagregação

As quatro formulações em teste desagregaram aos 2 minutos, não restando qualquer resíduo sobre a rede do aparelho de desagregação, A desagregação foi tão rápida que é esperada uma fácil mastigação e posterior deglutição por parte da população pediátrica a que se destina. Não se observou qualquer diferença entre as formulações base e as formulações contendo prednisolona.

5.2. Pré-avaliação da palatibilidade

Para a pré-avaliação da palatibilidade foi selecionada a formulação de composição e preparação mais complexa, a 10B, que relativamente à 10A possui 0,1% de goma xantana. Esta preparação foi efetuada em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar Cova da Beira, segundo a ficha de preparação do Anexo 1.11. Esta formulação poderá a vir substituir a trituração dos comprimidos de prednisolona e suspensão extemporânea em água ou, em alternativa, a administração sob a forma de uma suspensão oral manipulada, preparada habitualmente de acordo com o FGP, e por isso a demonstração da sua exequibilidade prática foi muito importante. Além disso, esta reforça o objetivo de perspetivar a goma oral como medicamento manipulado passível de ser preparado em farmácias comunitárias e hospitalares. Assim, foram necessárias muito poucas adaptações no método de preparação apresentado, que demonstrou bastante aplicabilidade: utilização de copo em vez de cápsula de porcelana e controlo manual da temperatura do banho por utilização de um termómetro. O resultado final foi semelhante ao obtido na formulação laboratorial.

Dos 5 investigadores recrutados, 4 gostaram moderadamente (mais ou menos) do sabor da goma, enquanto que 1 não gostou nem desgostou. Relativamente à análise quanto à sensação na boca, 4 investigadores avaliaram-na em “gosto muito”, enquanto que o outro investigador gostou moderadamente (mais ou menos). Todos os investigadores gostaram moderadamente (mais ou menos) da sensação após rejeição. A sensação depois da rejeição não é perfeita provavelmente pela falta de sabor identificada, ou seja, a formulação base tem muito pouco sabor e isso, foi notado e referido por todos. Num próximo passo, ter-se-á de aumentar a concentração do aromatizante, porque com a adição da prednisolona este aspeto vai ser relevante. Com esta concentração de sorbitol (10%), notou-se que a goma oral não é propriamente muito doce, mas a eficácia a este nível terá de ser avaliada por comparação das duas concentrações de sorbitol (10% e 20%) utilizadas na preparação das formulações base selecionadas (7B e 10A), e se necessário já com a prednisolona (10A e 10B). Assim, variações

de intensidade do sabor devem ser testadas. Por outro lado, desfaz-se muito depressa em pedaços mais pequenos, (é de facto muito menos dura do que as gomas convencionais que têm uma estrutura mais compacta) o que pode ser positivo porque ao desfazer-se em pedaços mais pequenos permite que estes sejam mais facilmente engolidos e que haja menos contacto da prednisolona com as papilas gustativas (menos também do que ocorreria com a suspensão).

6. Conclusão

O objetivo principal do desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona, perspectivadas como medicamento manipulado passível de ser preparado em farmácias comunitárias e hospitalares, foi atingido. As duas formulações base de gomas orais de prednisolona desenvolvidas, apresentam características que as tornam passíveis de serem manipuladas a uma escala oficial, podendo ser preparadas de forma simples e fácil pelos farmacêuticos, com uma quantidade mínima de matérias-primas, tempo e equipamento. As gomas orais de prednisolona (10A e 10B) foram concebidas especificamente para a administração em crianças, contendo excipientes autorizados em concentrações aprovadas e utilizadas: sorbitol, gelatina, água, aromatizante (formulação 7B) e goma xantana (formulação 9A). Estes excipientes são fáceis de obter e o seu custo de obtenção é reduzido. O método de preparação, otimizado pela revisão da literatura, é prático e rápido, e demonstrou exequibilidade em farmácia hospitalar, não necessitando de grande investimento de recursos, já que a não ser o agitador em hélice, todos os equipamentos são obrigatórios em farmácias, de acordo com a legislação. O agitador em hélice pode ser facilmente substituído por agitação manual ou, eventualmente pela utilização do agitador utilizado na preparação de semi-sólidos (*topitec®/unguator®*).

Para promover a adesão à terapêutica, na caracterização tecnológica, foi tida em atenção a cor, aroma, sabor e textura das formulações, tal como recomendado pela EMA. Assim, as formulações finais são amarelas, transparentes e homogéneas, com odor a banana (ou cereja) e consistência gomosa, com massa, espessura e diâmetro adequados à administração por crianças, por forma a que se administre a totalidade da dose de fármaco necessária. Os valores dos parâmetros texturométricos sustentam a facilidade de mastigação fundamental para garantir a administração na população pediátrica, assim como o reduzido tempo de desagregação. A introdução do pó contendo prednisolona não alterou as boas características da base, o que demonstra que as gomas podem ser utilizadas para diferentes dosagens de forma evolutiva à medida das necessidades das várias subpopulações da população pediátrica, já que foi caracterizada a quantidade máxima de dosagem de 20mg, atualmente disponível no mercado em forma de comprimido.

Com toda a visão do potencial de aplicabilidade de administração na população pediátrica, é importante discutir limitações referentes a questões de segurança. As gomas orais devem apenas ser tomadas para a sua finalidade terapêutica. A semelhança das gomas orais com

doces pode ser uma desvantagem desta forma farmacêutica. Os pais/prestadores de saúde devem ser alertados para não associar medicamentos com doces e para manter a goma fora do alcance das crianças, durante o seu armazenamento. Além disso, durante a sua dispensa devem ser dadas informações acerca da sua forma de administração, indicando que a goma se destina a ser mastigada antes de ser deglutida. Neste trabalho foram selecionados moldes da indústria alimentar com o cuidado de evitar uma forma demasiado apelativa, como por exemplo, a forma de ursos, já que poderia aumentar a probabilidade de confusão com doces. Por outro lado, se preparadas várias dosagens, será necessário garantir a segurança das mesmas, não podendo coexistir na casa do doente, gomas de dosagens diferentes com o mesmo aspeto.

7. Perspetivas futuras

A presente investigação representa apenas o início de uma linha de trabalho que se espera a vir ser frutuosa. A caracterização tecnológica das quatro formulações finais selecionadas deverá ser retomada, através do doseamento da prednisolona, do estudo da sua estabilidade, capacidade conservante e qualidade microbiológica. A pré-avaliação de palatibilidade efetuada neste trabalho traduz a necessidade de uma avaliação *in vivo* das formulações. Assim, foi submetido um protocolo de investigação à Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira e Comissão de Ética da Universidade da Beira Interior, por forma a estudar a palatibilidade de gomas orais sem prednisolona (formulações 7B e 9A) na população pediátrica, e estudar a palatibilidade de gomas orais com prednisolona (formulações 10A e 10B) em doentes adultos oncológicos, que já se encontram em terapêutica com prednisolona. Este protocolo será posto em prática na continuação deste trabalho. A seleção de doentes adultos pretende colmatar questões éticas, associadas à complexidade do recrutamento da população pediátrica e potencializar a sua aplicação em adultos, já que mais de 25% dos pacientes adultos apresentam dificuldades na deglutição (disfagia) de formas farmacêuticas sólidas para administração oral, especialmente cápsulas e comprimidos [11]. Deverão também ser selecionados e calibrados os moldes para a preparação das gomas, ficando esta responsabilidade, da parte da Farmácia. Numa perspetiva a longo prazo, pretende-se que as gomas orais de prednisolona se apresentem como um medicamento manipulado preparado em farmácias comunitárias e hospitalares.

8. Referências bibliográficas

1. Resolução do Conselho de 14 de Dezembro de 2000 relativa aos medicamentos pediátricos 2001/C17/01. Jornal Oficial das Comunidades Europeias. 2001 [consultado a 04 de maio de 2017]. Disponível online: [http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX:32001Y0119\(01\)](http://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/ALL/?uri=CELEX:32001Y0119(01))
2. Conroy S et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European Countries. Europeans Network for Drug Investigation in Children. BMJ. 2000;320: 79-82.

3. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). ICH Topic E11: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Londres: European Medicines Agency. 2001. [consultado a 03 de maio de 2017]. Disponível online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002926.pdf
4. Associação Nacional das Farmácias. Formulário Galénico Português: 2007. Lisboa: Publicações Farmácia Portuguesa. 2007;ISBN 978-989-8003-13-3.
5. Permanand G, Mossialos E, McKee M. The EU's new paediatric medicines legislation: Serving children's needs? Arch Dis Child. 2007;92:808-11.
6. Duarte D, Fonseca H. Melhores medicamentos em pediatria. Acta Pediatr Port. 2008;17-22.
7. Nahata M. Advances in Paediatric Pharmacotherapy. J Clin Pharm Therap. 1992;17:141-6.
8. Barbosa CM, Pinto S. Medicamentos Manipulados em Pediatria - Estado actual e perspectivas futuras. Arq. Med. 2008;22:75-84.
9. Rubinow D, Moore M. Sex-dependent modulation of treatment response. Dialogues Clin Neurosci. 2004;6:39-51.
10. Skinner AV. Neonatal. Neonatal Pharmacol. 2010;12: 79-84.
11. Sam T, Ernest TB, Walsh J, Williams JL; European Paediatric Formulation Initiative. (EuPFI). A benefit/risk approach towards selecting appropriate pharmaceutical dosage forms— an application for paediatric dosage form selection. Int J Pharm. 2012;435(2):115-23.
12. Committee on Human Medicinal Products (CHMP). Reflection paper: formulation of choice for the paediatric population. Londres: European Medicines Agency. 2005. [consultado a 02 de maio de 2017]. Disponível online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003782.pdf
13. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. Br J Clin Pharmacol. 2005;59(6):674-6.
14. Committee on Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use. Londres: European Medicines Agency. 2013. [consultado a 03 de maio de 2017]. Disponível online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/07/WC500147002.pdf
15. Walsh J. Reflection on the Pharmaceutical Formulation Challenges Associated with a Paediatric Investigation Plan for an Off-Patent Drug. AAPS PharmSciTech. 2016;7:1-7
16. Chambers CT, Giesbrecht K, Craig KD, Bennett SM, Huntsman E. A comparison of faces scales for the measurement of pediatric pain: Children's and parents' ratings. Pain. 1999;83:25-35.
17. Surana AS. Chewing gum: A friendly oral mucosal drug delivery system. Int J Pharm Sci Rev Res. 2010;4(2):68-71.

18. Allen LV. The basics of compounding: compounding hard, soft and chewable troches/lozenges/drops. *Int J Pharm Compd.* 1999 Nov-Dec;3(6):461-5. *Int J Pharm Compd.* 1999;3(6):461-5.
19. Farmacopeia portuguesa 9: edição oficial. Lisboa: Infarmed. 2008.
20. European Directorate for the Quality of Medicines & extHealthcare (EDQM). EDQM Standard Terms. 2014. [consultado a 03 setembro 2017] Disponível online: https://www.edqm.eu/sites/default/files/standard_terms_internal_vocabularies_for_pharmaceutical_dose_forms.pdf.
21. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Data Standards Manual (monographs): Dosage Form. 2016. [consultado a 04 de outubro de 2017]. Disponível online: <https://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/formssubmissionrequirements/electronic submissions/datastandardsmanualmonographs/ucm071666.htm>.
22. UNC Eshelman School of Pharmacy. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory: Lozenges and Medication Sticks. [consultado a 06 de agosto de 2017]. Disponível online: <https://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/objectives.htm>.
23. Infarmed - Agência Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. Infomed - Base de dados de medicamentos. 2017. [acessado a 08 de agosto de 2017]. Disponível online: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
24. P. Jolles. *New Approaches to Drug Development*. Basileia: Birkhäuser Basel. 2000. ISBN: 3764361298
25. Thompson J, Davidow L. *A Practical Guide Contemporary Pharmacy Practice*, 3rd Edition. Londres: Wolters Kluwer. 2009; ISBN: 9780781783965
26. Chaudhary SA, Shahiwala AF. Medicated chewing gum a potential drug delivery system. *Expert Opin Drug Deliv.* 2010;7(7):871-85.
27. Tangso KJ, Ho QP, Boyd BJ. Confectionery-based Dose Forms. *Curr Drug Deliv.* 2015;12(1):56-62
28. Gadhavi A, Patel B, Patel D, Patel C. Medicated chewing gum- A 21st century drug delivery system. *Int J Pharm Sci Res.* 2011;2:1961-74.
29. Nagasamy V, Toprani P, Mukherejee S, Tulasi K. Medicated chewing gums - A review. *J Pharm Sci.* 2014;4:581-6.
30. Sameja K, Raval V, AsodiyA H, Patadiya D. Chewing gum: A modern approach to oral mucosal drug delivery. *Int J Pharm Res Dev.* 2011;4:001-16.
31. Chien Y. *Novel Drug Delivery Systems*. Nova Iorque: Marcel Dekker. 1992;139-140.
32. Lieberman H, Lachman L, Schwartz J. *Pharmaceutical Dosage Forms- Tablets: Manufacture and Process Control*. Londres: CRC Press. 1990:367-415. ISBN: 9781420063455
33. Rassing M. *Specialized oral mucosal drug delivery systems: Chewing gums*. Nova Iorque: Marcel Dekker. 1996;319-57.
34. Khatun S, Sutradhar K. Medicated chewing gum: An unconventional drug delivery system. *Int Curr Pharmaceut J.* 2012;1(4): 86-91.

35. Al-Haboubi, M.; Zoitopoulos, L.; Beighton, D.; Gallagher, J. Gum- chewing for the Prevention of Oral Diseases in Older People. *Intl. Assoc. Dental Res.* 2010.
36. Gavaskar B, Venkata Raman D, Madhusudan R. Medicated Chewing Gum - A Novel Approach to improve Patient Compliance. *Int. J. Res. Pharm. Biomed. Sci.* 2011;2:23-32.
37. UNC Eshelman School of Pharmacy. The Pharmaceutics and Compounding Laboratory: Hard Lozenges. [consultado a: 22 de junho de 2017]. Disponível online: <http://pharmlabs.unc.edu/labs/lozenge/soft.htm>.
38. Aronoff G, Brennan M, Pritchard D, Ginsberg B. Evidence-Based Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (OTFC®) Dosing Guidelines. *Pain Med.* 2005;6:305-14.
39. Ayoub C, Skoury A, Abdul-Baki H, Nasr V, Soweid A. A. Lidocaine lollipop as single-agent anesthesia in upper GI endoscopy. *Gastrointest. Endosc.* 2007;66: 786-93.
40. FS Cosme, Marto J, Salgado A, Rodrigues V, MP Ferreira, Machado P, Silva A, AJ Almeida. *Formulação de Pastilhas Moles para o Tratamento da Mucosite Oral.* Lisboa: Universidade de Lisboa. 2015.
41. Decreto-Lei nº 95/2004 de 22 de abril. *Diário da República, 1ª Série. Nº95 de 22 de abril.* [Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados]
42. Barbosa CM. Manipulação clínica - Dispensa clínica de medicamentos manipulados. *Rev. da Ordem dos Farm.* 2009;88:1-4.
43. McPherson TB, Fontane PE, Jackson KD, Martin KS, Berry T, Chereson R, Bilger R. Prevalence of compounding in independent community pharmacy practice. *J Am Pharm Assoc.* 2006; 46(5):568-73.
44. Zaid, AN, Al-Ramahi R, Shahed Q, Saleh B, Elaraj J. Determinants and frequency of pharmaceutical compounding in pharmacy practice in Palestine. *Int. J. Pharm Pract.* 2012; 20(1): 9-14.
45. Gentès & Bolduc Pharmacists. Practice Spotlight: Compounding Pharmacy. *Can J Hosp Pharm.* 2011; 64(3): 216-217.
46. Giam, JA, McLachlan J, Krass I, Characterizing specialized compounding in community pharmacies. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 8, 2012: 240-252.
47. Martin KS, McPherson TB, Fontane PE, Berry T, Chereson R, Bilger R. Independent Community Pharmacists' Perspectives on Compounding in Contemporary Pharmacy Education. *Am J Pharm Educ.* 2009; 73(3): 54.
48. Palmeira de Oliveira R, Macedo M, M. Machado R, Pacheco AF, Palmeira de Oliveira A, Martinez de Oliveira J, et al. Pharmaceutical Compounding in Portugal Community Pharmacies. *Int J Pharm Compd.* 2016;20(2):114-22.
49. Guerra Pacheco AF, Palmeira de Oliveira R, Duarte P. Estudo da produção atual de medicamentos manipulados nos hospitais portugueses. Universidade da Beira Interior: 2013.
50. Portaria nº 594/2004 de 2 de junho, *Diário da República, 1ª Série. Nº129 de 02 de junho de 2004.* [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar]

51. Serra HA, Roganovich JM, Rizzo LFL. Glucocorticoids: examples of translational medicine; from molecular aspects to bedside. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(2):158-70.
52. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed. Prontuário Terapêutico on-line. [consultado a 19 de junho de 2017]. Disponível online: <http://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.
53. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos. [consultado a 23 de agosto de 2017]. Disponível online: www.infarmed.pt/formulario.
54. Anjos R, Bandeira T, Marques JG. Formulário de Pediatria: 3ª edição. Lisboa. 2004.
55. Resumo das Características do Medicamento. Lepicortinolo® Angelini Farmacêutica, Lda. 2016.
56. Trissel LA. *Trissel's Stability of Compounded Formulations*, 6th Edition. Nova Iorque: American Pharmacists Association. 2009.
57. Rowe RC, Sheskey P, Quinn, ME, American Pharmacists Association. *Handbook of Pharmaceutical Excipients - Sixth edition*. Londres: Pharmaceutical Press ; American Pharmacists Association. 2009; ISBN: 0853697922
58. Podczeczek F, Jones B. *Pharmaceutical Capsules - Second edition*. Londres: Pharmaceutical Press. 2004;ISBN: 0853695687
59. Abraham J, Mathew F. Abraham J, Mathew F. Taste masking of paediatric formulation: A review on technologies, recent trends and regulatory aspects. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2014;6:12-9.
60. Machado RSM, de Oliveira JM, de Oliveira RP. Desenvolvimento de uma nova forma farmacêutica: a folha vaginal. Covilhã: Universidade da Beira Interior. 2012.
61. Rodrigues SCS, Figueiras ARR, Domingues F. Desenvolvimento de um hidrogel depilatório facial masculino contendo tioglicolato de cálcio. Covilhã: Universidade da Beira Interior. 2012
62. Manual do *texturómetro Stable Micro Systems TAXT Plus®* [consultado a: 06 de setembro 2017]. Disponível online: <http://texturetechnologies.com/resources/texture-profile-analysis#tpa-measurements>.
63. Jain N. Sorbitol intolerance in adults. *Am J Gastroenterol*. 1985;678-681.
64. Brown A, Masson E. Hidden' sorbitol in proprietary medicines - a cause for concern? *Pharm J*. 1990;245.
65. Greaves R. An air stewardess with puzzling diarrhoea. *Lancet*. 1996;348.
66. Ayers C, Abrams R. Noncariogenic sweeteners: sugar substitutes for caries control. *Dent. Hyg. (Chic)*. 1987;162-167.
67. Chollet J. Development of a topically active imiquimod formulation. *Pharm Dev Technol*. 1999;4(1): 35-43.
68. Evans B, Fenton-May V. Keltrol [letter]. *Pharm J*. 1986;237: 736-737.
69. Bumphrey G. Extremely useful' new suspending agent. *Pharm J*. 1986;237: 665-671.

70. Davies EH, Tuleu C. Medicines for Children: A Matter of Taste. *J. Pediatr.* 2008;153:599-604.
71. Prista LN, Alves AC, Morgado R, Lobo JS. *Tecnologia Farmacêutica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2011.
72. Sánchez-Macías D, Fresno M, Moreno-Indias N, Castro A, Morales-delaNuez S, Álvarez S, Arguello A. Physicochemical analysis of full-fat, reduced- fat, and low-fat artisan-style goat cheese. *J.Dairy Sci.* 2010;93: 3950-3956.

Capítulo 2: Estágio em Farmácia

Hospitalar

1. Introdução

O presente estágio em farmácia hospitalar foi desenvolvido nos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH) do Centro Hospitalar da Cova da Beira, EPE (CHCB), durante o período de 23 de janeiro a 17 de março, orientado pela Doutora Maria Olímpia Cardoso Ferreira da Fonseca, Diretora Técnica (DT) dos SFH supramencionados. Estes localizam-se no piso 0 deste hospital, de fácil acesso quer do exterior quer do interior.

O CHCB é uma instituição de referência na prestação de cuidados de saúde de excelência às populações residentes nos concelhos da Covilhã, Fundão, Belmonte e Penamacor. Os seus SFH estão estruturados para o desempenho de múltiplas e complexas funções, determinadas quer pela assistência ao doente, quer pelo ensino e investigação, indissociáveis num hospital universitário, constituindo uma estrutura importante dos cuidados de saúde dispensados em meio hospitalar. Este estágio permitiu-me reforçar e adquirir competências e conhecimentos diferenciadores, nomeadamente, na área da gestão e logística farmacêutica (seleção, aquisição, armazenamento e distribuição), tecnologia farmacêutica (farmacotecnia), e atividades desenvolvidas em farmácia clínica, farmacovigilância, farmacocinética clínica, ensaios clínicos e informação do medicamento.

As atividades aqui exercidas exigiram excelência baseada em boas práticas de minimização de riscos e erros e num programa de garantia de qualidade. Todas as particularidades relativas à construção, instalação e laboração dos SFH do CHCB encontram-se de acordo com o Manual de Boas Práticas em Farmácia Hospitalar da Ordem dos Farmacêuticos, bem como com o Manual de Farmácia Hospitalar do Infarmed [1,2]. Estão ainda acreditados segundo o modelo da *Joint Commission International* (JCI), e operam sob um Sistema de Gestão da Qualidade em conformidade com a *Norma NP EN ISSO 9001:2008*. Assim, todos os recursos, procedimentos internos e operativos, funções e responsabilidades, bem como indicadores de qualidade a empregar, estavam claramente definidos e documentados, facilitando todo este processo de aprendizagem.

2. Organização e gestão dos Serviços

Farmacêuticos

Dada a complexidade do contexto hospitalar, com inúmeros serviços, profissionais de saúde, doentes e recursos limitados, torna-se imprescindível que os SFH desenvolvam um modelo de organização e gestão eficiente e funcional de armazenamento e fluxo de medicamentos, por

forma a que os doentes atendidos no hospital recebam os medicamentos no local e momento precisos, ao menor custo possível [1]. O setor de logística dos SFH do CHCB é coordenado por um farmacêutico responsável pelas atividades de seleção, aquisição, receção, armazenamento e distribuição dos medicamentos, excluindo-se, porém, a distribuição individual diária em dose unitária, a distribuição a doentes em regime de ambulatório e a distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, nomeadamente os hemoderivados e os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP).

2.1. Seleção de medicamentos

A seleção de medicamentos, dispositivos médicos e demais produtos farmacêuticos acarreta uma série de particularidades com impacto financeiro e funcional em toda a instituição. Atendendo à vasta oferta do mercado farmacêutico, é crucial uma seleção racional dos medicamentos a serem utilizados pelos doentes do CHCB, com uma terapia eficaz, segura e económica. Esta seleção é da responsabilidade da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), baseando-se no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM) e no Guia Terapêutico do CHCB [2]. O Guia Terapêutico, particular a este hospital, corresponde a uma lista de medicamentos e outros produtos de saúde aptos à prescrição a doentes deste espaço de saúde. Este documento é indispensável a todos os profissionais de saúde, já que limita as opções terapêuticas e inclui informações importantes ao prescritor. Assim, por forma a facilitar a sua consulta, está disponibilizado numa versão de bolso e permanentemente na *intranet*, sendo alvo de atualizações frequentes.

A seleção dos medicamentos apresenta-se como um processo dinâmico e multidisciplinar, requerendo uma análise contínua dos desafios e oportunidades de mercado, evolução das terapêuticas, e necessidades dos doentes. Assim, apesar do Guia Terapêutico tentar padronizar as prescrições realizadas pelos médicos, pode considerar-se a necessidade de selecionar um medicamento novo, não incluído no mesmo. Neste caso, o médico deve efetuar um pedido à CFT para a introdução desse medicamento no guia, através do preenchimento de um impresso próprio, justificando as razões terapêuticas da necessidade de tal medicamento em detrimento de outras opções já disponíveis, com informações referentes às características do medicamento, custo e previsão de consumo. Após análise do pedido, a CFT emite um parecer.

2.2. Sistemas e critérios de aquisição

O processo de aquisição baseia-se também numa premissa de gestão integrada e balanceada de recursos. Assim, é imperativa a articulação dos SFH, com o Serviço de Logística Hospitalar (SLH), responsáveis pela avaliação de todos os pedidos e, em caso de aprovação, aquisição dos bens pretendidos. Todos os *stocks* de produtos são controlados informaticamente, o que permite uma monitorização constante e em tempo real dos consumos do hospital, não obstante da confirmação física, efetuada regularmente. O farmacêutico tem que analisar e

validar o ponto de encomenda de um determinado medicamento após análise das propostas automáticas de aquisição, de modo a que não ocorram nem ruturas de stock nem desperdícios de produtos. Assim, são considerados diversos critérios, nomeadamente: classificação ABC do produto, relacionando-o assim com os custos de aquisição; consumo habitual e esperado; tipo de aquisição; condicionantes inerentes aos fornecedores, como portes de envio, disponibilidade de entrega e facilidades de pagamento; e indicações do SLH ou do Conselho de Administração (CA). Existem cinco principais tipos de aquisição, nomeadamente: concurso público centralizado, através do catálogo temático da Administração Central do Sistema de Saúde (ACSS); concurso público limitado (da instituição); negociação direta com laboratórios; consultas diretas, contactando com a empresa titular de AIM; e compras urgentes a fornecedores locais (farmácias hospitalares e comunitárias). A maioria dos processos de aquisição levados a cabo pela CHCB, segue o protocolo centralizado e estabelecido pelo Ministério da Saúde. O catálogo apresenta os fornecedores com a melhor relação custo-benefício para cada produto, facilitando a aquisição dos mesmos pelos organismos públicos, num curto prazo de tempo, e com mais transparência. Numa situação em que as necessidades de aquisição contemplem produtos externos ao catálogo, podem então ser adotadas estratégias igualmente válidas, o concurso público e a negociação direta, onde são aplicados critérios próprios e definidos pela instituição. Por outro lado, poderá ainda ter como alternativas, a solicitação de empréstimo a organismos públicos de saúde, como hospitais envolventes ou farmácias comunitárias. Estes tipos de aquisição aplicam-se num cenário crítico de falência de *stocks*, por forma a que o medicamento chegue com a maior celeridade ao doente, refletindo a verdadeira essência dos cuidados de saúde, o bem-estar do doente, que deve ser a força motriz da intervenção farmacêutica. Após decisão, o farmacêutico efetua o pedido de compra informaticamente ao SLH, que emite e envia a nota de encomenda respetiva aos fornecedores, após autorização do CA. Como indicador de qualidade nesta atividade encontra-se a redução do número de ruturas de stock de determinados produtos, evitando assim os pedidos urgentes.

Em casos excecionais de necessidade imperativa de medicamentos que não apresentem similares (composição qualitativa e quantitativa e forma farmacêutica idênticas) disponíveis em Portugal, é necessária uma autorização de utilização especial (AUExp) para a sua aquisição. Esta autorização é apenas concedida a medicamentos que possuam AIM num país estrangeiro, ou então que demonstrem segurança e eficácia em ensaios precedentes. As AUExp carecem de autorização prévia a conceder pelo Infarmed, assim, para aquisição destes produtos, o diretor do SC deve preencher um formulário de justificação clínica que é posteriormente enviado à CFT, e, após aprovação conjunta com a CA, é finalmente enviado à autoridade regulamentar.

O contato com a aquisição e seleção de medicamentos, alertou-me para a necessidade de capacidade de gestão do farmacêutico hospitalar, que numa realidade ética e legal, responde de forma harmoniosa à pressão de um mercado de indicadores financeiros, e exigências dos

doentes e profissionais de saúde por uma terapêutica individualizada, eficaz e segura.

2.3. Receção e conferência de produtos adquiridos

A receção e conferência dos produtos adquiridos é realizada num espaço independente com acesso direto ao exterior e próximo do armazém central [1]. Dada a quantidade e heterogeneidade de produtos adquiridos, efetua-se a conferência administrativa e técnica pelo SLH e um técnico de diagnóstico e terapêutica (TDT) do SFH, geralmente, uma vez por dia durante a tarde. É constatada uma correspondência absoluta entre a guia de remessa e a nota de encomenda inicial, e verificado o produto quantitativa e qualitativamente, nomeadamente a sua integridade física, prazo de validade e número de lote. Uma das cópias da guia permanece nos SFH e a outra retorna ao SLH, onde é registada, validada e dada entrada dos produtos, informaticamente, bem como introduzidos os novos lotes dos produtos, de forma a tornarem-se disponíveis para utilização e garantir a sua rastreabilidade.

Os citotóxicos são rececionados de forma separada dos restantes medicamentos, possuindo uma prateleira específica no local, bem como um *kit* de derrames de citotóxicos a ser usado em caso de acidente. Os medicamentos sujeitos a circuitos especiais, como os MEP e os hemoderivados, são rececionados com o dobro da atenção, sendo toda a sua documentação anexa arquivada nos SFH, nomeadamente no caso dos hemoderivados, o boletim de análise, certificado do fabricante e respetivas autorizações do Infarmed. As matérias primas para manipulados também requerem boletim analítico anexado. Os produtos termolábeis são colocados num sistema de refrigeração presente no local enquanto aguardam conferência.

O farmacêutico não está presente fisicamente neste processo, mas deve ser alertado em caso de não conformidade (indicador de qualidade), ou em caso de receção de um artigo adquirido pela primeira vez ou que mudou de fornecedor. Por outro lado, os medicamentos com prazo de validade inferior a seis meses, só podem ser rececionados com autorização do farmacêutico responsável ou da direção, depois de estudada a viabilidade de consumo do mesmo.

A execução desta atividade, sob supervisão de um TDT, permitiu-me ter uma visão clara de todo este processo, nomeadamente das suas implicações logísticas. A verificação e registo coeso de dos produtos adquiridos é indispensável numa perspetiva de segurança dos doentes.

2.4. Armazenamento

Os SFH possuem instalações adequadas à criação de condições ótimas de armazenamento dos diferentes produtos adquiridos e conferidos, por um período maior ou menor de tempo, nomeadamente no espaço físico, temperatura, humidade, ausência de luz natural e segurança. Existem condições genéricas de armazenamento, nomeadamente a temperatura máxima de 25°C e a humidade inferior a 60% [1,2]. Assim, consoante as suas características e diferentes necessidades de conservação e utilizações, os produtos, encontram-se distribuídos

por diversos armazéns identificados de forma ordinal, por forma a agilizar a sua referência, sendo eles: armazém 10- armazém central dos SFH; armazém 11- armazém da farmácia satélite do hospital do Fundão; armazém 12- armazém do setor de dose unitária; armazém 13- farmacotecnia; armazém 14- *Pyxis™* do bloco operatório; armazém 15- *Pyxis™* da urgência pediátrica; armazém 16- *Pyxis™* da Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD); armazém 17- *Pyxis™* da urgência geral; armazém 18- quarentena; e armazém 20- ambulatório. A transferência de stock entre os armazéns realiza-se mediante pedidos de reposição ou transferência direta, e a sua organização é da responsabilidade do TDT, auxiliado por assistente técnico (AT) e assistente operacional (AO).

O armazém 10, como o próprio nome indica, é o centro de distribuição dos restantes armazéns, onde estão repartidos em diversas prateleiras deslizantes a grande maioria dos medicamentos. Estes estão organizados em diferentes sectores, nomeadamente, medicamentos gerais e outros medicamentos de grupos mais específicos como: hemoderivados; leites para pediatria; produtos para estomatologia; anticoncepcionais; antibióticos; tuberculostáticos; colírios; anestésicos; material de penso e medicamentos de ambulatório. Existem também gavetas de suporte aos medicamentos com elevada rotatividade, facilitando o seu acesso, e uma área de reserva onde estão disponíveis os artigos em quantidade superior à quantidade total possível de armazenar em espaço próprio. Os medicamentos termolábeis estão distribuídos por duas câmaras frigoríficas devidamente munidas com sistema de alarme sonoro e eletrónico, de controlo e registo de temperatura e humidade, que dispara quando a temperatura das câmaras é superior a 8°C, já a dinoprostona encontra-se no congelador. A alimentação entérica e parentérica possui uma área de armazenamento própria, assim como as matérias-primas utilizadas na farmacotecnia, situada na sala destinada à preparação de medicamentos manipulados, por forma a facilitar o seu acesso por parte do operador, e os injetáveis de grande volume, desinfetantes e antissépticos devido ao tamanho e conseqüente espaço que requerem. Os medicamentos inflamáveis encontram-se numa divisão própria, isolada e perto da saída do edifício para o exterior, com uma porta antifogo, elevação no piso à entrada para delimitar derrames, paredes, chão e prateleiras resistentes às chamas e impermeáveis, lâmpadas anti faísca e chuveiros e extintores ativados pelo fumo. Os medicamentos citotóxicos, os MEP e os medicamentos de ensaios clínicos, embora também estejam armazenados no armazém central, são medicamentos com características particulares e por isso, requerem precauções adicionais, sendo submetidos a um rigoroso controlo. No caso dos medicamentos citotóxicos, as respetivas prateleiras estão sinalizadas e possuem uma barreira de forma a minimizar a possibilidade de acidentes por queda, bem como um *kit* de emergência de derrames. Os MEP por questões de segurança e acessibilidade, encontram-se num cofre de dupla fechadura com acesso restrito, tal como os medicamentos de ensaios clínicos, sendo a sua temperatura registada todos os dias pela diretora dos SFH.

Todos os produtos farmacêuticos estão dispostos por ordem alfabética e devidamente identificados por uma etiqueta com a Denominação Comum Internacional (DCI), dose, forma farmacêutica, número de código e código de barras. O mesmo produto está disposto segundo o princípio britânico de *first expire-first out*, onde as embalagens de menor prazo de validade são colocadas na linha da frente para serem dispensados em primeiro lugar. O mesmo medicamento disponível em dosagens diferentes, armazenado na mesma gaveta ou lado a lado, está sinalizado com um sistema de semáforos, em que o verde indica a dosagem mais baixa, o amarelo a(s) dosagem(s) intermédia(s) e o vermelho a dosagem mais elevada.

2.4.1. Controlo de *stocks*, prazos de validade e condições de conservação

O controlo quantitativo de *stocks* e qualitativo de prazo de validade e condições de conservação dos medicamentos, internamente nos SFH e externamente nos SC, é uma das atividades mais importantes do setor de logística, já que garante a minimização de desperdícios e erros, que quanto mais cedo despistados, mais facilmente são resolvidos. O controlo interno quantitativo diário é efetuado através da comparação da contagem de *stock* real do armazém com o *stock* informático teórico. De terça a quinta-feira verificam-se os medicamentos segundo a classificação ABC, enquanto que na segunda e sexta, efetua-se a conferência dos outros produtos farmacêuticos como dietas, pomadas, anestésicos, colírios, antissépticos, inflamáveis e soros. Caso se detete alguma inconformidade, procede-se ao seu despiste e correção, representando um indicador de qualidade. O controlo interno qualitativo mensal, pela monitorização de artigos cuja validade é inferior a 4 meses, também constitui um indicador de qualidade, por forma a diminuir a taxa de abate de medicamentos, que por sua vez é um objetivo de qualidade. A lista destes artigos deve ser enviada ao farmacêutico responsável, que avalia a possibilidade de consumo nos meses restantes. Se o consumo for imprevisível, nomeadamente para os medicamentos da classe A, o farmacêutico pode optar por contactar os laboratórios para acordo de uma possível troca ou crédito desses produtos, ou outros hospitais que possuam um consumo previsível dos mesmos. O controlo externo quantitativo é efetuado consoante a reposição de *stocks* nos SC, e o qualitativo é procedido trimestralmente, através da verificação da validade, conservação, sinalética e identificação dos medicamentos.

Durante a minha permanência no setor logístico, participei no armazenamento de uma grande percentagem de medicamentos, bem como no seu controlo quantitativo e qualitativo, o que me permitiu desenvolver e consolidar um espírito regrado de orientação e gestão de tempo e recursos, bem como contactar com inúmeras DCI. Tive a perceção do quão importante é fazer uma gestão minuciosa de *stock* de modo a minimizar desperdícios e erros, e aumentar a segurança. Foram-me ainda veiculadas todas as informações respeitantes às condições genéricas de armazenamento, nomeadamente a temperatura máxima de 25°C e a humidade inferior a 60%, e a eventuais condições especiais de armazenamento inerentes a certas moléculas [1-2]. Os restantes armazéns serão explicados mais pormenorizadamente ao longo

do presente relatório.

3. Distribuição

Independentemente dos cinco sistemas de distribuição, todos intrínsecos à promoção do uso racional do medicamento, há sempre validação da prescrição médica pelo farmacêutico, bem como a verificação do cumprimento integral do plano terapêutico estabelecido e o controlo e desenvolvimento de atividades de minimização do risco de possíveis erros de troca de medicamentos. A prescrição médica eletrónica encontra-se largamente implementada no CHCB, facilitando a comunicação direta entre as equipas multidisciplinares, o que contribui para a melhoria dos cuidados de saúde cedidos, com redução do intervalo de tempo entre a prescrição e a dispensa de um medicamento e número de erros associados, e garantindo a adesão ao guia terapêutico [1,2]. Outra das estratégias adotadas, consiste na utilização sistemática e abrangente de um *software* informático, o Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento (SGICM), que tem como objetivo reduzir a natural ocorrência de erros de índole humana e aumentar a produtividade e celeridade no local de trabalho. Este *software* é de fácil acesso em qualquer terminal informático presente, e fornece todas as importantes ferramentas gerais de imputação de consumos e consulta de stocks, sendo uma importante ferramenta na execução e validação da terapêutica dispensada ao doente, ao facilitar a consulta imediata da prescrição, da a confirmação e análise das patologias, do historial clínico e adesão à terapêutica, garantindo sempre a confidencialidade dos dados [1,2].

A minha passagem pelos diversos circuitos de distribuição é uma mais valia indiscutível, proporcionando-me um aumento considerável de conhecimento científico respeitante às patologias implicadas e esquemas terapêuticos instituídos.

3.1. Sistema tradicional ou clássico com base em stocks pré-definidos

Este sistema de distribuição foi o primeiro a ser implementado no hospital. Neste tipo de distribuição, os medicamentos e outros produtos farmacêuticos seguem do armazém central para os restantes armazéns dos SFH, através de um acordo entre as diferentes áreas, mas também para os SC, com base num perfil de consumo estabelecido. Neste caso, o farmacêutico, em conjunto com o diretor do SC e o enfermeiro chefe, determina a composição quantitativa e qualitativa do *stock* que existirá em cada SC, com atribuição de *stocks* máximos e mínimos, através do sistema informático que permite gerar uma requisição eletrónica. É utilizado para restituição dos *stocks* de urgência presentes nos SC com internamento, consultas externas, serviços de apoio clínico e hospital de dia, bem como para material de grande volume (soros) ou outros produtos particulares (desinfetantes, pomadas e cremes de uso geral) [3].

Os pedidos de reposição de *stock* gerados são atendidos em dia próprio destinado ao SC, consoante a calendarização em vigor, até às 14 horas. Perante a necessidade de reposição de *stock* de um determinado medicamento, a requisição eletrónica é efetuada geralmente pelo enfermeiro chefe no SGICM, e impressa e aviada pelo TDT do armazém 10. Sempre que surgem problemas, como por exemplo pedidos de quantidades anormais de certos medicamentos, ruturas de *stock* ou possíveis substituições, o TDT contacta com o enfermeiro, por forma a resolvê-los. No final do atendimento das requisições, o TDT faz a conferência e imputa informaticamente os consumos efetuados. O AO entrega os medicamentos ao SC requisitante, onde o enfermeiro faz uma nova conferência do mesmo.

No presente estágio tive oportunidade de auxiliar na preparação de toda a medicação, permitindo-me contactar com diferentes DCI e desenvolver a minha capacidade de organização e gestão de tempo no armazém central.

3.2. Sistema de reposição de stocks nivelados pré-definidos

A diferença deste sistema de distribuição, em relação ao anterior, é a existência de carros de armazenamento divididos em compartimentos onde são acondicionados os medicamentos, que se mantêm disponíveis e acessíveis a cada SC. Os serviços que possuem carros são: Unidade de Cuidados Intensivos (UCI), Unidade de Acidentes Vasculares Cerebrais (UAVC), Neonatologia, Unidade de Cirurgia Ambulatório, Urgência Obstétrica e Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER). Cada compartimento presente no carro, apresenta um stock máximo teórico, reposto com uma periodicidade definida, com a ajuda de um leitor ótico que imputa automaticamente os consumos efetuados, através do registo do número de artigos que sai do armazém. A UAVC e a UCI, dispõem de dois carros, devido ao cariz urgente dos serviços prestados, realizando o reabastecimento dos carros de forma rotativa.

3.3. Distribuição semiautomática através do *Pyxis*TM

O sistema *Pyxis*TM é um sistema de distribuição vanguardista, que segue também o princípio de reposição de *stocks* por níveis, mas de forma semiautomatizada. No CHCB encontra-se disponível em quatro serviços: Bloco Operatório, UCAD, Urgência Geral e Urgência Pediátrica. Este sistema apresenta um sistema de múltiplos dispensadores, que tornam acessível o medicamento mediante introdução do pedido no sistema informático anexo, registando automaticamente: o consumo efetuado, o doente a que se destina a medicação e o profissional requerente através da sua impressão digital. O registo destes parâmetros permite a rastreabilidade do medicamento, ao contrário dos carros, em que a solicitação da medicação é feita pelo enfermeiro sem justificação para quem se destina. Além disso, facilita a implementação de práticas mais corretas e seguras, com minimização de possíveis erros. Está disponível a qualquer momento, promovendo o acesso ao medicamento necessário, com

redução do tempo entre a prescrição e a administração do medicamento, e, permite obter um conhecimento atualizado dos medicamentos existentes no hospital, resultando numa racionalização de recursos. Compete ao farmacêutico responsável deste sector proceder à análise e monitorização das discrepâncias geradas pelo *software*, e informar e propor medidas corretivas ao enfermeiro chefe do SC.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar a reposição do stock presente no *Pyxis™*, nomeadamente do Bloco Operatório e Urgência, onde a reposição era efetuada por partes, já que o sistema estava frequentemente a ser requisitado pelos profissionais de saúde que aqui desenvolvem as suas atividades, o que reflete a importância e indispensabilidade do seu uso.

3.4. Distribuição individual diária em dose unitária

O sistema de distribuição individual diária em dose unitária (SDIDDU) fornece toda a medicação instituída nos diversos serviços de internamento do hospital, por um período de 24 horas, à exceção de fins de semana e feriados, em que a medicação é preparada em duplicado ou triplicado. Visando a minimização de qualquer possível erro de troca de doentes ou de medicamentos, a cada doente é entregue apenas a sua medicação específica diária, numa gaveta individualizada, identificada através do nome do doente, número de seja feita pelo menos por dois critérios diferentes, não incluindo a cama. Doentes com nomes semelhantes são sinalizados com sinalética específica. Todos os medicamentos são sempre perceptíveis pela sua designação DCI, dosagem, lote e prazo de validade.

OS SFH possuem uma sala própria, a sala de dose unitária, para a execução de todos os procedimentos associados a este tipo de distribuição, nomeadamente a preparação das gavetas com a medicação diária do doente. Para acondicionamento do *stock* presente, esta área possui um sistema de gavetas rotativas semiautomático, o *Kardex*, estando também presente como apoio, outras gavetas, caixas, estantes e um sistema de frio, constituindo assim o stock do armazém 12. O *Kardex* possibilita o armazenamento por gavetas individualizadas de medicamentos por DCI, que perante informação recebida do mapa de consumo de medicamentos de um determinado SC, orienta o operador para a quantidade de medicamentos que deve retirar e para a gaveta do doente em que colocar. Outro sistema semiautomático aqui presente é o *Fast Dispensing System (FDS)*, que permite a reembalagem de medicamentos de administração oral em forma sólida, em virtude da necessidade de dispensa da medicação, devidamente identificada, em dose unitária. A inclusão deste tipo de sistemas semiautomáticos permite reduzir a ocorrência de erros e o tempo dispendido, melhorar a qualidade das tarefas executadas e racionalizar o stock presente para distribuição [1].

O circuito da distribuição diária em dose unitária está esquematizado no *Anexo 2.1*. Inicia-se com a emissão de uma prescrição médica eletrónica, que permite uma integração imediata

com o *software* disponível nos SFH, o SGICM (exceto na UCI e UAVC, cujo sistema não é compatível, obrigando assim a um passo adicional de transcrição). Esta prescrição é interpretada e validada pelo farmacêutico através da data, identificação do doente e do médico, medicamento prescrito por DCI com respetiva dose, forma farmacêutica e via de administração, bem como qualquer outra informação relevante para o processo de validação, como o diagnóstico do doente, alergias, duração e esquema terapêutico e, quando aplicável, as justificações de prescrição de determinados medicamentos. Em caso de dúvida, o farmacêutico pode aceder a bibliografia atualizada e adequada, como o Resumo das Características do Medicamento (RCM) ou Prontuário Terapêutico, através *software* ou biblioteca física. Posteriormente, são impressos e enviados para os sistemas semiautomáticos *FDS* e *Kardex*, os mapas relativos ao perfil farmacoterapêutico dos doentes internados por SC, iniciando-se assim a fase de preparação das gavetas individualizadas, pelo TDT, que são individualmente conferidas pelo farmacêutico, garantindo assim a inexistência de erros de medicação, dosagem e posologia. O farmacêutico verifica constantemente quaisquer alterações efetuadas até hora de envio da medicação. Paralelamente, imputam-se os consumos efetuados do armazém 12 no sistema informático. No caso de necessidade imperativa de um medicamento, após o envio da medicação, e na eventualidade do SC não possuir *stock* deste, os SFH podem dispensar o medicamento, mediante requisição informática. A interpretação e validação da prescrição eletrónica e preparação, são da responsabilidade do farmacêutico. Quando a medicação não é toda administrada, é devolvida aquando o retorno das gavetas ao SFH e revertida em *stock* por doente, de forma a refletir a não administração desses medicamentos.

Durante o presente estágio, pude passar duas semanas neste tipo de distribuição, onde o farmacêutico tem a oportunidade de intervir oportunamente na farmacoterapia dos doentes através da interpretação e validação das prescrições médicas e elaboração do perfil farmacoterapêutico do doente. O SDIDDU constitui um imperativo ao funcionamento básico de um hospital, já que possibilita: um aumento da segurança no circuito do medicamento; diminuição dos riscos de interações; maior foco no doente pela enfermagem, e não na gestão do medicamento; e racionalização da terapêutica, com uma melhor atribuição dos custos e redução de desperdícios [1]. Foi sem dúvida um setor desafiante, no qual pude ter oportunidade de auxiliar a validação das prescrições médicas e a conferência da medicação presente nas gavetas preparadas, visando diminuir o número de erros na medicação dispensada para as 24 horas, com registo de não conformidades detetadas (indicadores de qualidade). Garantindo o cumprimento do horário de entrega da medicação (também um indicador de qualidade), procedi à alteração da medicação a enviar, e à preparação dos pedidos urgentes, Após esta experiência tornei-me numa profissional de saúde mais autónoma e responsável, que reconhece e valoriza o trabalho do farmacêutico hospitalar.

3.5. Distribuição de medicamentos a doentes em ambulatório e de medicamentos sujeitos a controlo especial (hemoderivados e medicamentos psicotrópicos e estupefacientes)

3.5.1. Setor ambulatório

O setor de ambulatório do CHCB é responsável pela gestão de dois circuitos de distribuição de medicamentos: a distribuição de medicamentos aos doentes sujeitos a regime de ambulatório e a distribuição de medicamentos, que devido às suas particularidades próprias, apresentam circuitos especiais de distribuição (hemoderivados e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP)). Encontra-se localizado numa área própria, separada dos restantes setores, com as condições adequadas à privacidade de atendimento para o doente e o farmacêutico, e condições de conservação de medicamentos relativamente à temperatura, humidade e luminosidade. Para garantir uma prestação de cuidados de qualidade, funciona em dias úteis das 9h às 19h, com dois farmacêuticos, aliando ao software SGICM, um armazém localizado nas próprias instalações, constituído por: dois sistemas de frio; um cofre metálico com um sistema de dupla fechadura, para armazenamento exclusivo dos MEP; um sistema de dispensa automático, e por isso com uma minimização de erros associados, o *Consis*, que possui medicamentos com maior fluxo de dispensa, como a metoclopramida; e um armário com prateleiras horizontais, para armazenamento dos restantes medicamentos. Para controlar o *stock* físico procede-se à contagem semanal dos medicamentos presentes, e no caso particular dos MEP, a contagem é simultaneamente realizada no armazém 10 com auxílio da AT dos SFH.

Durante o presente estágio, auxiliei no atendimento em regime de ambulatório onde adquiri um considerável aumento do conhecimento científico pessoal respeitante às patologias implicadas e esquemas terapêuticos instituídos, e consolidei competências de comunicação com o doente e o farmacêutico. Além disso, pude clarificar todo o processo e requisitos legais associados à distribuição de medicamentos sujeitos a circuito especial.

3.5.2. Distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório

A distribuição de medicamentos a doentes em regime de ambulatório resulta da necessidade de haver um maior controlo e vigilância em determinadas patologias e terapêuticas, reforçando a adesão à terapêutica do doente, em consequência de potenciais efeitos secundários graves, índice terapêutico estreito, e elevado valor económico, sendo que a comparticipação de certos medicamentos só é de 100%, se dispensados pelos SFH. Os doentes

em regime de ambulatório do CHCB provêm das consultas externas, do hospital de dia, do internamento no momento da alta e, em casos excepcionais, do serviço de Urgência. A dispensa em ambulatório permite que o doente faça a sua terapia gratuita em casa, no seu ambiente familiar sem que disso resulte uma diminuição do seguimento farmacoterapêutico, nomeadamente no que diz respeito a doenças crónicas. Além disso, evitam-se riscos associados a infeções nosocomiais, e custos associados ao internamento [1]. A maior parte dos medicamentos aqui dispensados, são disponibilizados apenas a nível hospitalar, já que estão classificados como medicamentos sujeitos a receita médica restrita (MSRMR), ou não possuem AIM, tendo sido obtidos por AUExp. A produção de Normas de Orientação Clínica (NOC) pela Direção Geral de Saúde (DGS), bem como outra bibliografia com evidência científica, também permite a utilização de fármacos para os quais não existe enquadramento legal da sua dispensa, ou que configuram uma utilização *off label*. Em caso de emergência, e devidamente justificado, também podem ser dispensados medicamentos que não sejam assegurados pela farmácia comunitária [2]. Por outro lado, existem alguns doentes cujas condições socioeconómicas condicionam a aquisição da terapêutica necessária, comprometendo o seu tratamento, motivo pelo qual, segundo a aprovação pelo CA, a cedência é efetuada aqui, e não em farmácia comunitária.

No setor ambulatório são dispensados, gratuitamente, um grupo heterogéneo de medicamentos cuja cedência se encontra ou não abrangida pela legislação. Face à não existência de todas as especialidades médicas necessárias para a prescrição de alguns medicamentos específicos legislados, o CHCB dispensa apenas para patologias do foro oncológico, foro psiquiátrico, insuficiência renal crónica, seropositivos VIH/SIDA (mediante o hospital do Fundão, sendo conservado um pequeno stock no armazém 20 para casos de emergência, como é o caso da picada acidental por vírus da imunodeficiência humana (VIH)), esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, hepatite C, fibrose quística, síndrome Lennox-Gastaut, doença de Machado Joseph, acromegália, hemofilia, paramiloidose, planeamento familiar, tuberculose, artrite reumatoide, entre outras [3]. Segundo o Despacho nº 18419/2010, de 13 de dezembro, para o tratamento das patologias nele referidas, também são cedidos medicamentos biológicos a doentes provenientes de outras instituições públicas ou privadas, certificadas pela DGS, como por exemplo o adalimumab com indicação para artrite reumatoide [4]. Os medicamentos sem suporte legal, previamente autorizados pelo CA, são dispensados para doenças crónicas como esclerose múltipla, hepatite B e do doenças do foro oncológico. Podem ser conferidos dois tipos de autorização: as autorizações genéricas ou por patologia, em que a dispensa é autorizada de forma genérica e por patologia, para um fármaco ou grupo de fármacos perfeitamente identificados, sem necessidade de individualização por doente; e as autorizações individuais em que a autorização é conferida após análise de pedido individual, identificando o doente e expondo a sua situação clínica. Durante o meu estágio, tive oportunidade de observar a primeira cedência de um fármaco resultante de uma autorização individual, o fumarato de dimetilo, com indicação para a

esclerose múltipla, deixando a doente de fazer o interferão beta-1b, por forma a aumentar a adesão à terapêutica, já que este já iria ser administrado oralmente.

A dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambulatório é efetuada apenas mediante a apresentação de uma prescrição médica eletrónica, que é validada pelo farmacêutico em termos de dose, quantidade e terapêutica anterior. A terapêutica pode ser cedida ao próprio doente ou ao seu cuidador, identificados através do número do cartão de cidadão. Durante a dispensa é confirmado o medicamento, a sua quantidade, integridade e validade. A quantidade dispensada prende-se com a duração do tratamento ou data da próxima consulta, no máximo referente a um mês de tratamento, exceto na dispensa de anticoncecionais e dispensa para doentes residentes numa localidade a mais de 25 km do CHCB que possuem uma carta justificativa de autorização do Infarmed. A dispensa destas quantidades menores relaciona-se com a necessidade de garantir a existência de *stocks*, diminuir o possível impacto económico no hospital, e permitir um acompanhamento clínico do doente mais frequente. Na entrega da medicação ao doente é realizada a avaliação da adesão à terapêutica do doente, da adaptação deste à medicação, e o devido aconselhamento, de forma verbal e escrita, podendo também ser acompanhada de folhetos ou pictogramas. Visando garantir um melhor controlo e gestão da dispensa de alguns medicamentos para determinadas patologias crónicas, e atendendo às características próprias da medicação envolvida, como toxicidade ou elevado custo, e da própria patologia, são monitorizados de forma mais restrita os doentes com terapêutica destinada à esclerose múltipla, gastroenterologia, hematologia, neurologia, hipertensão pulmonar, oncologia, cancro da próstata, pneumologia, bem como medicamentos biológicos e manipulados. Assim, a avaliação da adesão à terapêutica é realizada em dois momentos: durante a dispensa, pela data da dispensa anterior e quantidade dispensada, e mensalmente pelos registos do seguimento farmacoterapêutico. Este seguimento é realizado em documento *excel* para o efeito, organizado por patologia e ainda por medicamento, onde se regista a data do levantamento de uma medicação específica por doente, e se prevê a data do próximo levantamento. Assim, consegue-se tanto garantir a disponibilidade de *stock* para essa data específica, como detetar possíveis faltas de adesão à terapêutica. Em caso de não adesão, o médico é sinalizado, e feita uma adaptação do ato da dispensa, como no caso de um doente que por falta de adesão, passou a levantar o dasatinib uma vez por semana. Por forma a garantir a rastreabilidade de todo o processo, no final da dispensa dos medicamentos, procede-se ao registo informático da identificação e quantidade de medicamentos dispensados, nomeadamente, dos respetivos lotes, e imputa-se os consumos efetuados, por unidade de medicamento, associando assim a saída de stock de um medicamento com um determinado episódio clínico. Ao processo de imputação e saída de stock é atribuído um número de movimentação. Todas as cedências efetuadas em ambulatório são conferidas pelo farmacêutico no dia seguinte à dispensa, tendo-se em atenção ao medicamento e quantidade cedida, lote, número de imputação e centro de custo, ou seja, o grupo ao qual se imputou a

medicação. Depois de conferida e regularizada qualquer não conformidade, as receitas são reencaminhadas para faturação. Tal como em todos os outros setores, para garantir a qualidade das suas atividades, o ambulatório desenvolveu indicadores de qualidade, neste caso, relativos ao aumento do número de folhetos informativos distribuídos ao doente e à diminuição dos erros de dispensa, de imputação e de regularizações efetuadas.

3.5.3. Distribuição de medicamentos sujeitos a controlo especial: Hemoderivados e Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

3.5.3.1. Hemoderivados

A distribuição de medicamentos hemoderivados é da responsabilidade do setor ambulatório dos SFH, à exceção do plasma fresco congelado. Os medicamentos hemoderivados estão associados a um elevado potencial risco contaminação e de transmissão de doenças infectocontagiosas, e por isso estão sujeitos a um controlo rigoroso durante a sua distribuição. O Despacho nº 1051/2000, de 14 de Setembro, regula a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados [5]. Por forma a proceder a uma eventual investigação entre uma relação de causalidade fármaco-doença, todos os hemoderivados administrados aos doentes, são identificados e registados durante o circuito em impresso próprio, o Modelo nº 1804, exclusivo da Imprensa Nacional- Casa da Moeda S.A., constituído por duas vias autocopiativas, a “Via Farmácia” e a “Via Serviço”.

Nos SFH, mediante a apresentação da prescrição médica efetuada no impresso, o farmacêutico recebe a requisição do hemoderivado. Confirma o correto preenchimento do quadro A com a identificação do médico prescritor e do doente, e do quadro B com a requisição e justificação clínica, e valida a prescrição. Posteriormente, procede à dispensa do medicamento hemoderivado, através do preenchimento do quadro C, com o registo de distribuição do referido impresso, no qual regista o lote, o laboratório de origem e o respetivo número de certificado de aprovação de lote emitido pelo Infarmed. No final, o AO a quem é entregue o medicamento, assina o impresso, e o farmacêutico imputa informaticamente o hemoderivado, anotando na “Via Farmácia” o número de registo dessa imputação, garantindo a sua rastreabilidade. Após o correto preenchimento da requisição e dispensa da medicação, a “Via Farmácia” fica arquivada nos SFH, enquanto que a “Via Serviço” segue com o hemoderivado devidamente etiquetado, com a identificação do serviço e doente a quem se destina. Aquando da administração do fármaco, o enfermeiro preenche o quadro D com a denominação do produto administrado, e arquiva no processo do doente. Para garantir a correta administração dos medicamentos hemoderivados, um farmacêutico desloca-se ao SC e verifica os registos presentes na “Via Serviço”, encerrando assim o circuito de hemoderivados. Desta forma, garante-se a efetividade de todo o processo, nomeadamente que o

medicamento foi administrado ao doente correto, possibilitando a rastreabilidade imediata de doentes ou lotes envolvidos em qualquer inconsistência detetada posteriormente, como em caso de contaminações. Este encerramento de circuito constitui um objetivo de qualidade adotado, bem como o número de hemoderivados não administrados no prazo de 24h que podem ser devolvidos à farmácia, desde que mantidos em condições de armazenamento adequadas.

3.5.3.2. Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos

Consideram-se Medicamentos Estupefacientes e Psicotrópicos (MEP) todos aqueles que contêm como princípio ativo uma substância compreendida nas tabelas I-A, II-C e IV (à exceção das benzodiazepinas) do DL nº 15/93, de 22 de Janeiro [6]. Devido à estreita janela terapêutica que caracteriza a grande maioria destas moléculas, e à sua atuação ao nível do sistema nervoso central que pode conduzir a quadros de dependência e abuso medicamentoso, a sua distribuição é inerente a particularidades e requisitos legais, com necessidade de controlo efetivo. Encontram-se seguramente armazenados em cofres com um sistema de dupla fechadura em cada SC, existindo um *stock* definido de acordo com as necessidades e consumos desse serviço. Após a prescrição por parte do médico, recorre-se ao *stock* presente no serviço, e efetua-se posteriormente a reposição do consumo por princípio ativo, que se formaliza mediante requisição registada em anexo próprio. Todos os movimentos efetuados são registados num livro de requisições, o Anexo X, presente na Portaria nº 981/98 de 8 de junho, de venda exclusiva da Imprensa Nacional Casa da Moeda, aprovado pelo Infarmed, constituído por folhas autoduplicativas [7]. A sua cedência é efetuada após apresentação deste anexo por parte de um AO nos SFH. Cada requisição apenas contém uma substância ativa, no qual o enfermeiro, rubrica e preenche a identificação do doente, a dosagem do medicamento administrado e a data de administração. Estes medicamentos encontram-se frequentemente associados a certos desvios conducentes a uma comercialização em mercados paralelos, e por isso, em caso de quebra, esta deve ser registada nas observações, e assinada por dois enfermeiros. Após validação do farmacêutico, o Anexo X é assinado pelo próprio, que cede o MEP, e pelo AO que o recebe. A folha original permanece nos SFH e o duplicado acompanha os MEP para o SC. Finalmente, o farmacêutico imputa informaticamente o consumo, registando o número de movimentação atribuído para garantir a sua rastreabilidade. No dia seguinte à data da dispensa, o farmacêutico procede à conferência de todas as requisições do dia anterior, que em seguida, são entregues à AT para que se proceda aos registos necessários que são enviados trimestralmente ao Infarmed, com assinatura da DT, encerrando este circuito (indicador de qualidade). O serviço de Urgência Geral, Urgência Pediátrica e o Bloco Operatório possuem um sistema de armazenamento *Pyxis™* com um *stock* fixo de MEP. Para a sua reposição recorre-se à listagem de consumo produzida pelo sistema, servindo como legal substituto do *Anexo X* por autorização do

Infarmed. O stock físico de MEP é confirmado semanalmente nos SFH e mensalmente nos SC (indicador de qualidade).

4. Farmacotecnia

O setor de farmacotecnia do CHCB, encontra-se dividido em cinco áreas: a área de preparação de citotóxicos, a área de preparação de nutrição parentérica (NP) e formulações estéreis, a área de preparação de manipulados não estéreis, a área de preparação de água purificada para uso externo ou fins de diagnóstico, e a área de reembalagem. Por sua vez, estas cinco áreas estão divididas por três espaços físicos: uma sala destinada à preparação de formulações estéreis, com dois sistemas modular de salas limpas *Misterium*, um para a preparação de citotóxicos, e outro para a preparação de bolsas de NP e outras preparações estéreis; um laboratório de farmacotecnia, onde são preparados os manipulados não estéreis e a água purificada; e uma sala para a reembalagem de medicamentos [1]. Numa era industrializada, a importância deste setor poderia ser colocada em causa, contudo o verifica-se cada vez mais, uma necessidade de personalizar determinadas terapêuticas, como é o caso de certos medicamentos destinados à população pediátrica, ou até mesmo moléculas citotóxicas com uma dosagem e regime posológico muito específicos. Além disso, permite uma redução significativa no desperdício relacionado com a preparação de medicamentos; e uma gestão mais racional de recursos [1,2].

Para que a exigência de produzir preparações farmacêuticas seguras e eficazes seja cumprida, existe equipamento e uma estrutura adequada, recursos humanos especializados, e um sistema de gestão de qualidade [1,2]. Todo o material, equipamento e matérias-primas utilizados, constituem o armazém 13, e encontram-se registados informaticamente, garantindo a sua rastreabilidade, o que permite aumentar a segurança de todas as operações, e promover uma melhor gestão de recursos. Tal como em todas as áreas em que estão presentes citotóxicos, este setor está equipado com um *kit* de derrames de citotóxicos, a ser usado em caso de acidente, composto por vestuário descartável (cobresapatos, touca, máscara de proteção tipo P3, óculos protetores de plástico rígidos, bata impermeável e um par de luvas adequadas ao manuseamento de citotóxicos), e utensílios descartáveis (rolo de fita adesiva para delinear a zona onde ocorreu o derrame, saco do lixo vermelho, contentor amarelo destinado a resíduos cortantes, compressas e resguardos absorventes descartáveis, pá e uma pinça, detergente alcalino e solução de irrigação de cloreto de sódio 0,9%). Além disso, em toda a área existem descrições escritas sobre os procedimentos e responsabilidades de cada operador. Estes procedimentos são revistos e atualizados periodicamente, sendo que no período em que estagiei neste setor, pude elaborar um guia de “Ordem de Colocação do

Equipamento de Proteção Individual (EPI)”, que se encontra apresentado no Anexo 2.2. Diariamente, fui sensibilizada para os padrões elevados de segurança e higiene que teria de respeitar, por forma a proteger as preparações e o ambiente, mas também a proteger-me a mim e aos que me rodeiam.

4.1. Reconstituição de fármacos citotóxicos

Os SFH do CHCB possuem uma unidade centralizada para a preparação de citotóxicos (UCPC), que recorre a farmacêuticos que aplicam as boas práticas de fabrico no que toca a instalações, equipamentos, material de trabalho e registos. A centralização garante a segurança de todo o procedimento e do pessoal, bem como uma maior racionalização dos recursos humanos e materiais. Por exemplo, através do aproveitamento de alíquotas, com porções remanescentes de fármacos que se mantinham estáveis durante 24 horas ou mais, e que conseqüentemente poderiam ser utilizadas no dia seguinte (indicador de qualidade). A UCPC consiste numa área independente de salas limpas *Misterium*, constituído por dois ambientes: a pré-sala ou antecâmara, onde o operador se equipa e efetua a lavagem e desinfeção das mãos; e a sala de preparação dos citotóxicos injetáveis, que possui uma câmara de fluxo de ar laminar vertical ou classe II tipo B, onde se efetua a reconstituição e/ou diluição dos citotóxicos injetáveis. A câmara de fluxo de ar laminar é de classe II pois possui fluxo de ar laminar vertical descendente, filtrado por filtro *High-Efficiency Particulate Air* (HEPA), assegurando uma proteção eficaz do operador e do medicamento, e é de tipo B pois o ar é expulso para o exterior do edifício após filtração, protegendo o ambiente [8]. Assim esta câmara dispõe de dois filtros HEPA: um que filtra o ar que entra na zona de trabalho e outro que filtra o ar que é expulso para o exterior, promovendo a segurança do preparador, citotóxicos e ambiente. Durante o meu estágio, tive oportunidade de assistir à manutenção técnica da câmara, que é feita semestralmente por uma empresa, e que consistiu em realizar vários testes na câmara, com o objetivo de detetar e corrigir anomalias, nomeadamente: ensaio de penetração aos filtros HEPA, ensaio de velocidade de fluxo, ensaio de velocidade de ar de entrada, ensaio de fumos, ensaio de ruído e ensaio de intensidade luminosa. Quatro tipos de controlos microbiológicos da câmara são indicadores de qualidade deste setor, nomeadamente: controlo do ar ativo, controlo das superfícies, controlo das dedadas das luvas e controlo do produto final.

Antes de começar a preparação, o farmacêutico liga o sistema modular e deixa-o estabilizar durante 30 minutos, para que sejam removidas todas as partículas em suspensão, e anota os valores de temperatura e pressão na antecâmara e na sala de trabalho, em impresso próprio afixado na parte exterior (indicador de qualidade). O critério de aceitação de temperatura é de $<25^{\circ}\text{C}$, já a pressão recomendada é de $>1\text{ mmH}_2\text{O}$ na antecâmara e $\leq 0\text{ mmH}_2\text{O}$ na sala de trabalho. O processo de preparação do citotóxico precede da validação da prescrição médica através do acesso ao perfil farmacoterapêutico do doente, onde se encontra registada seu o

nome e o número do processo, a idade, peso, superfície corporal, diagnóstico e protocolo prescrito, que é atualizado ao longo de novos tratamentos, por monitorização de análises sanguíneas. Deste modo, após se verificar que a terapêutica é adequada à patologia, assegura-se que as doses prescritas e calculadas pelo sistema informático são corretas. Uma das doses que pude verificar foi a de carboplatina, do protocolo Pemetrexedo/Carboplatina da Quimioterapia, com indicação para o adenocarcinoma do pulmão - estadió IV, através da fórmula de Calvert. Tive em conta os parâmetros de AUC ideal para este fármaco, e o valor de creatinina sérica, o peso, a idade e o sexo do doente, já que é um fármaco cujos efeitos adversos dependem significativamente da taxa de filtração glomerular (TGF).

Confirmada a presença do doente no HDI, é impresso de um mapa de preparação do citotóxico com as informações previamente apresentadas e as indicações do dia e do ciclo e da medicação prescrita, com respetivas vias de administração, tempo, ordem e solvente, e são impressos também os rótulos, com as informações anteriores e nos quais a designação "citotóxico" é destacada. Os dias do ciclo que não correspondem ao dia do tratamento, vêm trancados por forma a aumentar a sua segurança. Todo o material e medicamentos é disposto num tabuleiro metálico, pulverizado com álcool a 70°, e colocado no interior do *transfer* do sistema modular. As duas portas dos *transfer*, possuem um sistema de segurança, impedindo que permaneçam abertas simultaneamente, já que isso iria comprometer a qualidade do ar interior da sala limpa, e conseqüentemente a eficácia e segurança do trabalho desenvolvido na câmara. Antes de entrar no sistema Misterium, o farmacêutico precisa de se preparar, assim retira a bata branca e todos os acessórios, para vestir uma farda diariamente lavada e destinada para o efeito. Na antecâmara coloca o cobre-sapatos, a touca e a máscara (do mais sujo para o mais limpo). Depois de proceder à lavagem assética/descontaminação das mãos, veste a bata descartável, esterilizada e impermeável, com frente fechada, mangas compridas e punhos justos. Em seguida, coloca dois pares de luvas, onde o par não esterilizado fica debaixo do par de luvas esterilizado e apropriado ao manuseamento de citotóxicos, e abre a porta da sala de preparação com o cotovelo para entrar e proceder à manipulação, segundo técnica assética. A manipulação de citotóxicos acarreta vários riscos, já que são fármacos com elevado grau de toxicidade, sendo realizada por pessoal formado. Assim, pude observar a preparação de vários citotóxicos (*Anexo 2.3*) e fazer uma preparação em circuito fechado de uma suspensão de uso intravesical do fármaco Bacilo Calmette-Guerin do protocolo Imuno BCG, para neoplasia maligna da bexiga. Na preparação de citotóxicos utiliza-se técnica assética, com duas particularidades: evita-se ao máximo a utilização de agulhas ou pressões positivas dentro dos frascos, evitando a dispersão de partículas tóxicas, recorrendo a sistemas luer-lock, spikes com compensação automática de pressão, seringas sempre com volume superior ao pretendido e compressas esterilizadas para cobrir as ampolas durante o seu manuseio; e todo o material que contata com estes fármacos, incluindo os possíveis remanescentes, é colocado em bioboxes que posteriormente são enviadas para inceneração.

Concluída a preparação, embrulha-se em papel de alumínio, cola-se o rótulo, com luvas, e procede-se à reembalagem com a devida sinalética, que visa promover a diferenciação dos citotóxicos com diferentes níveis de perigosidade tecidual, reduzindo os erros aquando do seu extravasamento. Além disso, para evitar contaminações cruzadas, o saco que acondiciona o citotóxico é agrafado, evitando o contato do mesmo com a pré-medicação e a medicação para casa. Todos os citotóxicos específicos a um doente são transportados numa mala hermética e refrigerada, devidamente identificada, para evitar possíveis derrames e perdas de estabilidade. No final de cada dia, o sistema modular permanece em funcionamento por um período adicional de 20 minutos, para que sejam removidas as partículas remanescentes resultantes das manipulações. É também gerado um mapa resumindo todas as preparações realizadas, com informações de quantidades de solvente e fármacos usados e respetivos lotes e validades, sendo validado pelo farmacêutico se tudo se encontra conforme. Nesta área constitui também como indicador de qualidade o tempo de espera pelos citotóxicos, nomeadamente o tempo decorrido entre a saída destes da sala até à sua receção no SC, não devendo este tempo ser superior a 2 horas.

Existem protocolos que além dos citotóxicos, também discriminam pré-medicação e medicação para ambulatório, as quais tive oportunidade de preparar. A pré medicação engloba geralmente medicamentos anti-eméticos, como o ondasetrom e a metoclopramida, já que diversos citotóxicos têm como efeito adverso náuseas e vômitos; medicamentos anti-diarreicos, como a atropina, que é um anticolinérgico, e assim diminui a excessiva estimulação colinérgica provocada pelo irinotecano; medicamentos anti-histamínicos, como a hidroxizina e a clemastina, e corticosteróides, como a metilprednisolona e dexametasona, que previnem efeitos adversos dos citotóxicos, como reações de hipersensibilidade e anafilaxia; e medicamentos estimuladores do apetite, como o megestrol.

4.2. Preparação de nutrição parentérica (NP) e outras misturas injetáveis estéreis

O aporte de nutrientes vitais, em doentes com circunstâncias clínicas que impedem que a alimentação se processe oralmente (cirurgias ao intestino ou síndrome de intestino curto), pode ser efetuada por via parentérica, através de bolsas de NP. Um requisito da sua produção é a esterilidade, assim também são preparadas numa unidade de preparação de soluções estéreis, num sistema modular de salas limpas *Misterium*, com princípios semelhantes ao anteriormente descrito. A maior diferença, passa pela presença de uma câmara de fluxo de ar laminar horizontal de classe I, que possui um fluxo de ar laminar horizontal que se desloca a uma velocidade definida através de linhas paralelas, originando uma pressão positiva dentro da zona de preparação, que atesta a proteção microbiológica do produto. Esta câmara dispõe apenas de um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de preparação [3]. Ambas as áreas

possuem pressão positiva (relativamente à pressão atmosférica). A pressão da antecâmara deve situar-se entre 1-2 mmH₂O, e o da sala principal rondar os 3-4 mmH₂O. O critério de aceitação para a temperatura é de 21°C ± 2,5°C.

Durante o presente estágio, foi regular a reconstituição e aditivação de diferentes bolsas de NP através de técnica assética, tal como sugere o *Anexo 2.4*. As práticas adotadas na preparação do sistema modular e equipamento do operador são semelhantes ao já descrito. NO CHCB existem 4 bolsas disponíveis para prescrição (*Anexo 2.5*), de acordo com a sua necessidade nutricional e via de administração pretendida, nomeadamente veia periférica ou central. Estas bolsas tricompartimentadas são constituídas por eletrólitos e macronutrientes, veiculados em soluções de aminoácidos essenciais e não essenciais com eletrólitos, emulsões lipídicas e soluções de glucose sob a forma monohidratada. As bolsas de NP periférica, são soluções de baixa osmolalidade, rondando os 950 mosmol/kg de H₂O, e normalmente empregues na fase inicial da terapia nutricional parenteral, até que se estabeleça um acesso central, ou em pacientes de curto tempo de terapia. As bolsas de NP central têm maior osmolalidade, rondando os 1800 mosmol/kg de H₂O, o que impede sua administração por via periférica devido ao risco de trombolites [3]. A reconstituição e aditivação das bolsas de NP era realizada segundo as instruções do laboratório fornecedor, tendo em atenção a ordem de adição e tipo de aditivos (*Anexo 2.6*). A principal diferença entre a preparação destas duas marcas é a reconstituição dos seus compartimentos, já que na Smofkabiven® são todos rompidos ao mesmo tempo, enquanto que na Nutriflex® os oligoelementos são adicionados entre a reconstituição da solução de aminoácidos e glucose, e da emulsão lipídica. Durante a preparação, é muito importante ter em atenção os limites máximos de aditivos permitidos para cada bolsa, como no exemplo do gluconato de cálcio, em que para bolsas Smofkabiven® apenas se podia adicionar 9mL, e nas Nutriflex® 10mL. Todas as bolsas preparadas são sujeitas a um controlo de qualidade, (verificação da integridade física, ausência de partículas em suspensão, inexistência de precipitados e separação de fases). Já validadas, as bolsas são rotuladas e acondicionadas em sacos de alumínio fotoprotetores, e armazenadas no frio. Apesar de possuírem prazos de validade longos, após reconstituição e aditivação, possuem apenas 6 dias em refrigeração, ou 24 horas sem refrigeração. Assim, após retirada do frigorífico, a bolsa deve ser imediatamente administrada ao doente, visto habitualmente se perfundir por 24 horas.

4.3. Preparação de manipulados não estéreis

O laboratório de farmacotecnia possui materiais, matérias primas e equipamentos adequados à preparação de manipulados não estéreis seguros e eficazes. Assim, todo o material utilizado está segregado em dois grupos, claramente identificados: o material para uso interno, de cor verde, e o material para uso externo, de cor vermelha, mesmo durante a sua lavagem e secagem. Esta divisão tem como objetivo garantir a segurança do doente, diminuindo o risco de contaminações cruzadas durante a preparação do manipulado. Os agentes de uso externo,

nomeadamente o formol, têm maior toxicidade, e se administrados internamente, podem comprometer a saúde do doente.

A preparação de manipulados não estéreis pode ser precedida de uma prescrição médica, de um pedido de um SC ou de uma requisição de um setor dos SFH. A maior parte dos manipulados que teve oportunidade de preparar resultaram do pedido de um SC, por esgotamento de stock pré-definido, nomeadamente um xarope de hidrato de cloral a 10% para o Serviço de Neonatologia. O operador devidamente equipado começa por verificar o estado de limpeza do laboratório, do equipamento e do material a utilizar, procede à pesagem e medição das matérias primas, de forma rigorosa, através de métodos e equipamentos apropriados, e em seguida à preparação propriamente dita, segundo as boas práticas descritas na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.[9] Todos os manipulados são sujeitos a ensaios de verificação, nomeadamente das características organolépticas (aspeto, cor e odor), definição da forma farmacêutica, de acordo com a sua definição da monografia da Farmacopeia, e quantidade a preparar $\pm 5\%$, cuja realização é obrigatória. Além disso, para formas farmacêuticas passíveis de administração por via oral ou otológica, é verificado o valor de pH, de acordo com o valor de referência. Nas situações em que não existia um valor de referência especificado na bibliografia, o mesmo é registado num documento, por forma a que seja criado um histórico de valores para serem consultados. Posteriormente, os manipulados são embalados e rotulados, segundo as especificações descritas na respetiva ficha de preparação. O rótulo destina-se a acompanhar o manipulado preparado, contendo as seguintes informações: composição qualitativa e quantitativa do manipulado, forma farmacêutica, quantidade dispensada e posologia, lote do manipulado, data de preparação, validade, nome do doente, possíveis condições de conservação e via de administração (se externa, coloca-se também a sinalética "uso externo" a vermelho), e fica duplicado na ficha de preparação. No final, as embalagens são sinalizadas com pictogramas, por forma a esclarecer o seu grau de toxicidade: vermelho para toxicidade elevada, amarelo para toxicidade intermédia e verde para toxicidade reduzida. Contudo, se um manipulado se destinar ao ambulatório, estes pictogramas não são colados, por forma a não comprometer a adesão à terapêutica do doente. Todo o trabalho elaborado pelo TDT é validado por um farmacêutico, constituindo um indicador de qualidade. Além de garantir a qualidade dos produtos produzidos, o farmacêutico deve garantir a qualidade das matérias-primas, utilizando os seus boletins analíticos, e realizar a manutenção dos equipamentos utilizados, como as balanças. As balanças de precisão e analítica utilizadas no laboratório de farmacotecnia são aferidas mensalmente através de massas-padrão, ou seja, através de um conjunto de pesos definidos pelo fornecedor. Para cada massa-padrão são realizadas 3 pesagens distintas. Com base nos valores obtidos nas pesagens, tive oportunidade de proceder à realização dos cálculos, através de um documento *excel*, com fórmulas pré-definidas que calculam os desvios, com uma tolerância pré-estabelecida, bem como de interpretar os resultados.

4.4. Preparação de água purificada

O laboratório de farmacotecnia possui ainda um purificador de água *Micromeg*, para a produção de água purificada, que é utilizada para a preparação de manipulados de uso externo ou para fins de diagnóstico, podendo ser distribuída pelos SC. Toda a água preparada é registada em impresso próprio. A avaliação da qualidade físico-química e microbiológica, é da responsabilidade de uma entidade externa.

4.5. Reembalagem

A reembalagem de medicamentos orais sólidos aplica-se sempre que é necessária uma dispensa em dose unitária de medicamentos, que por génese de laboratório não a exibem, ou sempre que a apresentação no referido modelo não inclua toda a informação essencial à etapa de distribuição (substância ativa, dosagem, forma farmacêutica, fornecedor, lote e prazo de validade atribuído). A sala de reembalagem possui todo o material e equipamento que garante a proteção, integridade, segurança, higiene e manutenção da estabilidade, nomeadamente, uma máquina de desblisteramento manual (*Sepha Press Out*[®]). Contudo a maior parte dos desblisteramentos efetuados são manuais, com um bisturi numa placa de mármore, segundo técnica assética, já que este equipamento é específico para a marca *Labesfal* e apenas manuseado em grandes quantidades que justifiquem a sua utilização. Possui também uma Máquina Semi-Automática de Reembalagem (*MSAR*) e uma Máquina Automática de Reembalagem (*FDS*). Na *MSAR* são reembalados medicamentos fotossensíveis e medicamento citotóxicos, enquanto que na *FDS* são reembalados todas as outras substâncias ativas, já que, por um lado, a manga não é opaca, e por isso não protege da luz os fármacos fotossensíveis, e por outro, o citotóxico poderia contaminar o cone por onde passam todos os outros medicamentos. Ao rótulo de cada uma das frações reembaladas é acrescentado um pictograma identificativo do tipo de fração (meio, terço ou quarto), associado às cores do semáforo: vermelho para dosagens mais elevadas; amarelo para dosagens intermédias; e verde para dosagens mais baixas. A automatização da reembalagem, permite diminuir os erros associados ao processo, contudo a necessidade de desblisteramento dos comprimidos/cápsulas que se apresentam acondicionados em blisteres constitui um grande entrave, porque o modelo encontra-se adaptado ao sistema americano de frascos. Por outro lado, a *FDS* atribui um prazo de validade de 6 meses, contados a partir da data de enchimento, exceto se a validade original for inferior a este intervalo, aumentando o desperdício de medicamentos não administrados.

Durante o meu percurso neste setor, pude efetuar a validação do carregamento da *FDS*, bem como dos medicamentos reembalados pela *FDS* e pela *MSAR*, ambos processos da responsabilidade do farmacêutico. Após verificar integralmente a manga, o rótulo, os dados do medicamento de origem, e o número de unidades reembaladas, anexava as cartonagens, para comprovar a operação e garantir a sua rastreabilidade. O lote atribuído ao medicamento reembalado corresponde ao original. No final da validação, o farmacêutico assinava o

impresso, e caso fosse detetada uma não conformidade, esta era imediatamente corrigida conjuntamente com o TDT, constituindo um indicador de qualidade.

5. Farmácia Clínica

A Farmácia Clínica está fundamentada na prosperidade da atividade do farmacêutico orientada para o doente, visando a otimização da terapêutica farmacológica e resultados em saúde que devem conseguir-se com o uso racional dos fármacos, através da eficiência e segurança, utilizando a conceção atual de “farmacoterapia baseada na evidência”. O farmacêutico hospitalar, especialista do medicamento, não é meramente um dispensador de medicamentos, possuindo um papel diferenciador numa equipa multidisciplinar, com o aporte de conhecimentos de farmacodinamia, farmacocinética, interações, monitorização da adesão e dos resultados da terapêutica, com um aporte expressivo no desenvolvimento e implementação de protocolos clínicos da instituição, elaboração do plano farmacoterapêutico do doente e ações de formação do uso responsável do medicamento. Assim, para além da distribuição dos medicamentos a doentes internados, o setor de dose unitária dos SFH possui também a responsabilidade do desenvolvimento das atividades de farmácia clínica, com exceção da consulta farmacêutica, efetuada pelo ambulatório.

5.1. Consulta Farmacêutica

No âmbito assistencial de cuidados farmacêuticos centrados no doente, o setor de ambulatório, através da consulta farmacêutica, estabeleceu como funções a identificação, prevenção e resolução de problemas potenciais e reais dos doentes, relativamente à sua terapêutica, bem como o seguimento da evolução da sua resolução [2]. A consulta farmacêutica destina-se a doentes com patologias ou medicamentos que requerem mais acompanhamento, onde são realizadas intervenções farmacêuticas e registados os resultados das mesmas. Apesar de não ter presenciado nenhuma, pude aceder ao registo do caso de um doente, que tomava fingolimod, que se havia queixado de uma irritação na pele que também já havia reportado ao médico. Neste caso, o farmacêutico aconselhou um creme calmante que o doente comprou na farmácia comunitária. Na consulta seguinte, referiu ter resultados positivos e encontrar-se melhor.

5.2. Acompanhamento da visita clínica

A presença do farmacêutico nas equipas clínicas permite reduzir os erros com a medicação, melhorar significativamente os resultados que os doentes obtêm com a terapêutica, aumentar a relação custo-efetividade do plano terapêutico e promover a mudança dos padrões de qualidade da prescrição em populações especiais de doentes [2]. Assim, semanalmente, o farmacêutico do setor da dose unitária, integra uma equipa multidisciplinar, no acompanhamento a visitas individuais e personalizadas nos SC. Ao longo do período de estágio, tive oportunidade de acompanhar por diversas vezes a visita multidisciplinar a vários

serviços, nomeadamente UAVC e Cirurgia 2, no qual, o farmacêutico, pode dar parecer de toda a terapêutica farmacológica instituída, dose administrada, via de administração, potenciais interações e deteção de eventuais efeitos secundários, propondo alterações fundamentadas à terapêutica, em caso de disparidade. A presença regular do farmacêutico nos SC demonstra interesse, competência e confiança junto da equipa de saúde que trabalha com um objetivo comum, o bem-estar do doente. Por tudo isto, no CHCB, pretende-se aumentar o acompanhamento das terapêuticas dos doentes e promover a interligação dos serviços, bem como aumentar o número de visitas realizadas aos SC sem visita clínica organizada (indicador de qualidade).

5.3. Farmacocinética clínica

A farmacocinética clínica possibilita a caracterização da evolução temporal das concentrações do fármaco no organismo, podendo ser empregue para precisar a dose de fármaco necessária para atingir uma concentração oportuna no local de ação. A aplicação da farmacocinética ao controlo terapêutico individualizado é orientada por determinações analíticas de concentrações séricas do fármaco e tem como objetivo a individualização posológica e otimização dos tratamentos farmacológicos, de modo a obter a eficácia terapêutica máxima com a incidência mínima de efeitos adversos [3]. Mediante proposta do médico, ou por autonomia do farmacêutico, os SFH possibilitam a monitorização sérica dos fármacos associados a uma janela terapêutica estreita e efeitos adversos graves, como a vancomicina e gentamicina. O processo inicia-se com a colheita e doseamento de fármaco pelo laboratório de patologia clínica, e conhecido o nível sérico do fármaco e outros parâmetros clínicos, nomeadamente a creatinina e a ureia, o farmacêutico analisa e interpreta estes dados através do programa informático *Abbottbase PK System*, que possibilita o cálculo de parâmetros farmacocinéticos individuais do doente, baseados em valores individuais, dados populacionais e critérios farmacodinâmicos (febre, PCR, evolução clínica, entre outros) [3]. A partir destes dados é então possível propor o esquema posológico mais adequado, à luz da gravidade do diagnóstico associado. Como indicador de qualidade, encontra-se o objetivo de aumentar o número de propostas de monitorização sérica aceites.

7. Farmacovigilância

Todos os profissionais de saúde têm a responsabilidade de participar ativamente na vigilância do doente, notificando o Infarmed em: todas as suspeitas de reações adversas medicamentosas (RAM) graves, mesmo que já descritas; todas as suspeitas de RAM não descritas mesmo que não sejam graves; todas as suspeitas de aumento da frequência de reações adversas (graves e não graves); e qualquer caso de suspeita de RAM que preocupe o profissional de saúde.

Além disso, o setor de ambulatório dos SFH, tem um projeto de farmacovigilância ativa, que

em 2015 e 2016, havia abrangido os fármacos sujeitos a monitorização adicional: abiraterona, enzalutamida, fampridina, fingolimod, lenalidomida, lidispavir + sofosbuvir e sofosbuvir. Durante o meu estágio, presenciei a projeção ano de 2017, e auxiliei no pré-preenchimento dos impressos específicos. Os fármacos que passariam a ser monitorizados seriam o osimertinib e secucinumab, já que durante os dois anos anteriores, não tinham sido reportados problemas com os fármacos monitorizados. O impresso próprio, está pré-preenchido com a designação do fármaco, marca comercial, posologia, via de administração e efeitos adversos descritos no RCM, consoante a sua frequência, gravidade e relação causal. Numa primeira fase, o doente é identificado, bem como a indicação terapêutica do fármaco, e é questionado de forma ativa, e posteriormente de reação a reação, devido à dificuldade de associação entre o efeito secundário ao medicamento. Efeitos secundários mais específicos, como alterações hepáticas, são perguntados diretamente ao médico. Numa segunda fase, são avaliadas as atitudes à reação adversa, ou seja, se medicamento foi suspenso ou houve alteração da posologia e, se aplicável, avaliada a reintrodução do fármaco. A monitorização do número de fármacos incluídos em farmacovigilância ativa consitui um indicador de qualidade.

8. Ensaios clínicos

Segundo a Lei nº 21/2014 de 16 de abril, alterada pela Lei nº 73/2015 de 27 de julho, define-se ensaio clínico como “qualquer investigação conduzida no ser humano, destinada a descobrir ou verificar os efeitos clínicos, farmacológicos ou os outros efeitos farmacodinâmicos de um ou mais medicamentos experimentais, ou identificar os efeitos indesejáveis de um ou mais medicamentos experimentais, ou a analisar a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação de um ou mais medicamentos experimentais, a fim de apurar a respetiva segurança ou eficácia” [10]. Para se dar início aos ensaios clínicos é necessária a realização de uma reunião com o promotor, responsável pela conceção, realização, gestão ou financiamento de um ensaio clínico. Este possui uma autorização prévia do CA do Infarmed, que sujeita o protocolo a um parecer prévio da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). A CEIC é o organismo independente constituído por profissionais de saúde e outros, incumbido de assegurar a proteção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos participantes nos ensaios clínicos e de garantir a mesma junto do público, a quem compete emitir o parecer único.

O farmacêutico, em apoio do Sector de Ensaio Clínicos (SEC) do CHCB, colabora ativamente no circuito do medicamento experimental, com uma equipa multidisciplinar. Visando otimizar todo o processo, mesmo que a tempo parcial, é responsável pela: participação nas reuniões, tanto iniciais com o promotor, como quaisquer outras possíveis de se realizar com a equipa; organização e gestão de toda a documentação relativa ao ensaio clínico, tanto a fornecida pelo promotor como toda a documentação interna de controlo, exigida por lei ou não; gestão de todo o *stock* de medicamento experimental e manutenção de todos os registos associado a

este, no que toca à receção, armazenamento (lotes, *stock* e prazos de validade), validação da prescrição, dispensa, devoluções e encerramento e arquivo do ensaio clínico. Como já supramencionado, o armazenamento dos medicamentos experimentais é efetuado no armazém geral, em armário específico para o efeito, que se encontra dividido por ensaio clínico, para evitar possíveis erros de trocas de medicamentos. A dispensa realiza-se numa sala específica, que é também utilizada para toda a gestão que este circuito implica. Durante a dispensa, o farmacêutico procede a todo o aconselhamento necessário, certificando-se que o doente entendeu todas as instruções dadas, nomeadamente a importância da devolução da medicação não utilizada, já que, a quantidade de medicamentos devolvidos permite ao farmacêutico avaliar a adesão terapêutica do doente. Para cada ensaio, existe um arquivo informático de toda a documentação necessária, para justificar os atos praticados. O dossier final do estudo deve ser organizado, selado e arquivado nos SFH por um período de pelo menos 15 anos após o encerramento do ensaio, não devendo em caso algum ser destruído sem ter sido obtida a aprovação escrita pelo promotor. Promovendo a gestão da qualidade desta atividade, os ensaios clínicos têm como indicadores a monitorização dos registos e avaliação da terapêutica.

9. Informação e gestão de risco do medicamento

9.1. Informação do medicamento

No exercício da sua profissão diária, o farmacêutico presta imensa informação com suporte científico, que pode ser solicitada quer por outros profissionais de saúde, quer por doentes, em que a resposta terá sempre como objetivo a promoção do uso responsável do medicamento.

No setor de ambulatório, por forma a promover uma terapêutica racional, eficaz e segura, o farmacêutico cede a medicação ao doente através de informação verbal com uma linguagem clara, simples, objetiva e compreensível, adaptada ao nível sociocultural do doente, bem como à sua idade, já que a maioria dos doentes são idosos, que é reforçada com informação escrita, sob a forma de folhetos informativos. Além disso, são também cedidos pictogramas em formato autocolante, com símbolos representativos adaptados a todos os níveis socioculturais, cujo seu significado é explicado pessoalmente. Os pictogramas são imagens simples que transmitem ao doente informações importantes sobre os medicamentos, como “tomar antes das refeições” ou “guardar no frigorífico”, tendo sido este sistema de sinalética desenvolvida pelos SFH do CHCB. São informados os benefícios a esperar do tratamento, as instruções e precauções para a toma, as reações adversas e interações esperadas, e o que fazer em situações comuns associadas ao medicamento. Além de dar a conhecer o medicamento, o farmacêutico tenta motivar o doente a aderir à terapêutica. No discurso é reforçada a responsabilidade do doente na utilização da sua terapêutica, sendo o mesmo esclarecido sobre as consequências do não cumprimento do plano terapêutico, da não

comparência às consultas ou ações em caso de perda dos medicamentos ou roubo. No final da dispensa, é reforçada a data do próximo ato de dispensa e a data da próxima consulta médica. Na primeira cedência de um medicamento, por forma a assegurar esta responsabilização, o doente assina um termo de responsabilidade.

Na cedência de informação prestada a outros profissionais de saúde, os SFH possuem um programa informático que permite registar cada informação que é fornecida. Todas as sugestões propostas pelos farmacêuticos e aceites pelos médicos e enfermeiros são registadas, anotando qual o farmacêutico responsável pela mesma, tipo de intervenção que se realizou e se esta possuiu impacto financeiro, tornando assim evidente o importante papel do farmacêutico hospitalar não só perante a terapêutica dos doentes, mas também em ganhos nos cuidados de saúde. Mais ainda, a informação prestada pelos SFH, quebra as barreiras do CHCB através da participação em congressos científicos nacionais e internacionais, com apresentação de comunicações orais e em painel, bem como a publicação e artigos científicos, que têm permitido a divulgação do trabalho realizado, e troca de experiências com outros profissionais de saúde, constituindo já um objetivo de qualidade.

Durante o meu estágio tive oportunidade de atualizar vários folhetos informativos, bem como organizar o seu dossier, permitindo-me refletir sobre a forma em que estes ajudam a simplificar a interpretação das bulas, muitas vezes extensas e ignoradas pelo doente, bem como consolidar conhecimentos de vários fármacos acerca do seu modo de administração, efeitos adversos, interações medicamentosas e alimentares, e conservação. Tive também a oportunidade de efetuar e registar várias intervenções farmacêuticas, nomeadamente na procura de informação a questões solicitadas pelo médico. Os SFH têm como objetivo de qualidade de 2017, uma meta de 500 intervenções anuais [3]. Pude ainda efetuar um trabalho de pesquisa sobre o bevacizumab, que é um fármaco, preparado no setor de ambulatório, com indicação para o cancro cólon-retal, mas que no CHCB está a ser administrado em doentes portadores de degeneração macular relacionada com a idade, por via intravítrea. O bevacizumab é um anticorpo monoclonal humanizado inibidor da angiogénese, cujo mecanismo passa por bloquear o fator de crescimento endotelial vesicular (VEGF) [11]. O interesse deste uso *off label* está associado ao preço mais acessível e à maior eficácia quando comparado com os outros medicamentos disponíveis no mercado, o pegabtanib e o ranibizumab. Por fim, é importante referir a importância do farmacêutico em procurar constantemente novas atualizações de conhecimentos, através de formações, pelo que durante o meu estágio tive a oportunidade de participar numa formação de higiene e segurança.

9.2. Normas e sinalética de segurança: gestão de risco do medicamento

Os SFH desenvolveram uma estratégia de normas e sinalética de segurança para medicamentos que requerem maior cuidado, nomeadamente: medicamentos potencialmente perigosos, medicamentos com embalagens idênticas, medicamentos disponíveis em dosagens diferentes, e medicamentos LASA. Esta tem como objetivo assegurar uma gestão adequada e promover a segurança do doente, e é aplicada em todos os serviços onde existem fármacos, nomeadamente nos *stocks* da farmácia, *stocks* de apoio aos SC e nos carros de reposição por níveis.

Os medicamentos potencialmente perigosos são medicamentos de elevado risco para o doente e estão sinalizados com um triângulo amarelo com um ponto de exclamação no seu interior. A sua identificação é importante tanto para o seu reconhecimento e diferenciação, como para a normalização do seu armazenamento, preparação e sua administração, com disponibilização restrita aos SC, como é o caso dos citotóxicos, os eletrólitos e algumas soluções concentradas. Os fármacos que requerem diluição obrigatória, como os eletrólitos concentrados, estão rotulados a vermelho com essa indicação. Os medicamentos com embalagens idênticas, armazenados na mesma gaveta ou lado a lado, estão sinalizados com um sinal stop, por forma a evitar confusão na sua distribuição, como por exemplo as soluções injetáveis disponíveis em ampola de cor âmbar com o mesmo tipo de letra de diazepam 10 mg/ml, furosemida 20mg/ml e gentamicina 80 mg/ml, cuja troca é especialmente sensível em situações de emergência. Os medicamentos LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*) são medicamentos que possuem escrita ou fonética semelhante e estão identificados com a alteração do grafismo da DCI, aplicando o método de inserção de letras maiúsculas e sublinhado, como por exemplo “DOPamina” e “DOBUTamina”. Todos os medicamentos pertencentes aos grupos referidos anteriormente, estão disponibilizados em papel ou online na *intranet* em formato de guia. Estas listagens podem sofrer alterações com a introdução de novos medicamentos no meio hospitalar, por isso são atualizadas anualmente, tendo tido a oportunidade de proceder à manutenção e atualização das sinaléticas de segurança nos carros de distribuição de reposição por níveis, bem como de todo o armazém 10, incluindo arcas frigoríficas.

10. Comissões técnicas

As comissões técnicas compõem órgãos consultivos de cariz técnico-científico com o propósito de normalizar e regulamentar procedimentos dentro de uma instituição. Pelo grande contributo que o farmacêutico tem para a promoção de uma terapêutica racional, clinicamente apropriada, segura e economicamente sustentável, é parte integrante das comissões técnicas presentes no CHCB, nomeadamente na Comissão de Ética (DL n.º 97/95 de 10 de maio), na Comissão de Farmácia e Terapêutica (Despacho n.º 1083/2004, de 1 de

dezembro de 2003) e Comissão de Controlo de Infecção no Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro) [12][13][14]. Estas comissões são de caráter obrigatório num hospital, sendo que na última o farmacêutico possui apenas um papel consultivo.

11. Qualidade, certificação e acreditação

A qualidade correlaciona-se com a presença de procedimentos adequados e corretos na gestão dos recursos acessíveis, permitindo deste modo a efetivação de um serviço que satisfaça as necessidades requeridas [1,2]. Todo o funcionamento dos SFH é regido pelo Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, bem como, pelo Manual da Farmácia Hospitalar. Objetivando um serviço de qualidade, empregaram-se estratégias de gestão e garantia de qualidade fundamentadas na existência de procedimentos escritos padronizados, documentados e continuamente atualizados de todas as funções e atividades desenvolvidas, na adesão de atitudes de gestão de risco do medicamento, na conceção de indicadores, objetivos e respetivas metas de qualidade e na promoção regular de auditorias internas [1-3].

A acreditação relaciona-se com a efetuação de uma prática de segurança e qualidade no interior de instituições que se empenham na melhoria e qualificação dos seus procedimentos de prestação de cuidados, e dos resultados obtidos. Assim, a cultura de melhoria contínua de cuidados personalizados e de excelência, regendo a sua atuação pelo primado do doente, no cumprimento da legislação em vigor, permitiu a acreditação do CHCB pela *Joint Commission International* (JCI), nomeadamente os SFH, que apostaram na implementação e desenvolvimento de um sistema de gestão da qualidade. Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a uma auditoria por parte desta entidade. Como instituição acreditada internacionalmente desde março de 2010, o CHCB tem nos seus genes: as práticas, o *modus operandi*, a exigência e o rigor de uma organização internacional de saúde.

A certificação baseia-se no conjunto de atividades desenvolvidas por organismos independentes com o objetivo de atestar publicamente, por escrito, que determinado produto, processo ou serviço está em conformidade com os requisitos especificados [3]. A aposta em sistemas de qualificação de procedimentos de prestação de cuidados, e os resultados obtidos, culminou com o processo de certificação pela norma *NP EN ISO 9001/2008* em Abril de 2011, que constitui uma ferramenta de compromisso de satisfação de todos os doentes e profissionais de saúde, que aqui exercem as suas funções. Assim, a avaliação da satisfação dos colaboradores, dos clientes internos (médicos e enfermeiros) e dos utentes de ambulatório, constituem indicadores de qualidade, bem como a realização de uma formação anual para todos os colaboradores.

12. Conclusão

A realização do presente estágio constituiu um período de crescimento pessoal e profissional, onde pude adquirir competências e conhecimentos de forma congruente e fundamentada, e perceber todas as funções e responsabilidades do farmacêutico hospitalar, bem como todas as atividades desenvolvidas em farmácia hospitalar. A farmácia hospitalar é uma das principais áreas de atuação do farmacêutico, que com uma postura proativa e interventiva, tem diariamente um tremendo impacto na saúde e bem-estar do doente, bem como na qualidade dos cuidados de saúde prestados. Contudo, o seu trabalho nem sempre é facilitado, nomeadamente pela atual política restritiva de contratações, que faz com que no CHCB haja um défice de farmacêuticos que estão a trabalhar em limites mínimos admissíveis. A sobrecarga de trabalho pode conduzir a erros que potencialmente possam pôr em causa a segurança da utilização dos medicamentos, e por isso é urgente dar o devido crédito a esta realidade. Por fim, não posso deixar de mencionar, que é com esperança e motivação que vejo criada uma carreira própria de farmacêutico hospitalar, que dignifica a profissão, e lhe dá o respeito e reconhecimento merecido.

13. Referências Bibliográficas

1. Conselho Executivo do Plano de Reestruturação da Farmácia Hospitalar: Brou MHL, Feio JAL, Mesquita E, Ribeiro RMPF, Brito MCM, Cravo C, Pinheiro E. Manual da Farmácia Hospitalar. Infarmed, 2005.
2. Parra A, Melo B. Boas Práticas de Farmácia Hospitalar. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 1999.
3. Serviços Farmacêuticos Hospitalares do Centro Hospitalar Cova da Beira. Procedimentos internos e procedimentos operativos: 2017.
4. Despacho no 18419/2010 de 13 de dezembro. Diário da República. 2ª Série. Nº239 de 13 de dezembro de 2010. [Determina que os medicamentos destinados ao tratamento de doentes com artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas beneficiam de um regime especial de comparticipação]
5. Decreto-Lei nº 15/93 de 21 de dezembro. Diário da República, 1ª Série. N.º 18 de 22 de janeiro. [Revê a legislação do combate à droga, definindo o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas]
6. Portaria nº 981/98 de 8 de junho. Diário da República, 2ª Série. Nº 216 de 18 de setembro. [Aprova os modelos de livros de receitas e médico-veterinária, de registo e de requisições de estupefacientes e substâncias psicotrópicas (anexas ao Decreto Lei 15/93 de 22 de janeiro), referidos no Decreto Regulamentar no 61/94 de 12 de outubro]
7. Despacho Conjunto nº 1051/2000, de 14 de setembro. Diário da República, 2ª Série. Nº 251 de 30 de outubro. [Determina que sejam registados todos os atos de requisição clínica, distribuição aos serviços e administração aos doentes de todos os medicamentos derivados do

plasma humano utilizados nos estabelecimentos de saúde públicos e privados. Os atos de requisição, distribuição e administração são registados em ficha de modelo anexo ao presente despacho]

8. Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar: Gouveia A, Baptista da Silva A, Bernardo D, Fernandes J, Martins M, Cunha M, Borges S, Sernache S. Manual de preparação de citotóxicos. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2013.

9. Portaria nº 594/2004 de 02 de junho. Diário da República, 1ª série. Nº129 de 02 de julho. [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar]

10. Lei nº 21/2014 de 16 de abril. Diário da República, 1ª Série. Nº 75 de 16 de abril. [Aprova a lei da investigação clínica]

11. Grisanti S, Zieemssen F. Bevacizumab: Off-label use in ophthalmology. Indian Journal of Ophthalmology, 2007.

12. Despacho nº 1083/2004 de 01 de dezembro. Diário da República, 2ª Série. Nº 14 de 17 de janeiro. [Aprovado o regulamento das comissões de farmácia e de terapêutica dos hospitais do sector público administrativo (SPA) integrados na rede de prestação de cuidados de saúde]

13. Decreto-Lei nº 97/95 de 10 de maio. Diário da República, 1ª Série A. Nº 108 de 10 de maio. [Regula as comissões de ética para a saúde (CES), que funcionarão nas instituições e serviços de saúde públicos e unidades privadas de saúde. Incumbe as CES de zelar pela observância de padrões de ética no exercício das ciências médicas, por forma a proteger e garantir a dignidade e integridade humana, procedendo a análise e reflexão sobre temas da prática médica que envolvem questões de ética. Estabelece a composição, a constituição, as competências e o modo de funcionamento das CES.]

14. Despacho nº 2902/2013 de 22 de fevereiro. Diário da República, 2ª Série. Nº 38 de 22 de fevereiro. [Determina que a Direção-Geral da Saúde desenvolva, como programa de saúde prioritário, o Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos]

Capítulo 3 - Estágio em Farmácia

Comunitária

1. Introdução

Nos últimos anos, uma série de alterações legislativas na farmácia comunitária, criaram um novo paradigma, tornando este sector muito mais competitivo, nomeadamente pelas parafarmácias, e conseqüentemente uma desenvoltura económica menos favorável, razão pela qual, muitos farmacêuticos têm demonstrado uma preocupação cada vez maior com questões relacionadas com a gestão. É imperativo enfatizar a gestão dos recursos humanos, materiais e financeiros, bem como apostar numa comunicação e marketing de qualidade, com vista ao sucesso. Contudo, deve-se manter sempre um equilíbrio entre os propósitos comerciais e a missão social junto da população que serve, já que a farmácia, é primeiramente, um espaço de saúde, com primazia pelo doente, cabendo ao farmacêutico assegurar esta harmonia na sua rotina diária.

Em Portugal, o Infarmed, é a entidade pública responsável por supervisionar o sector dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais da saúde e dos cidadãos a estes produtos de qualidade, eficazes e seguros. Atualmente, o regime jurídico das farmácias de oficina é definido pelo Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de outubro, o qual procede à sétima alteração ao Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, adaptando-se ao caráter mutável da farmácia no contexto da sociedade, na resposta aos constantes desafios e oportunidades, e que fundamentará todo o presente relatório [1].

A componente de estágio em farmácia comunitária foi desenvolvida na Farmácia Sant'Ana, localizada na freguesia de Boidobra da cidade da Covilhã, no período compreendido entre 20 de março e 2 de junho, onde pude constatar o normal funcionamento de uma farmácia comunitária, bem como assimilar os diferentes níveis de intervenção do farmacêutico nesta área. Este surge como término de cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com a aplicação de conhecimentos teóricos e técnicos adquiridos neste ciclo de estudo que, por fim, irão servir para o desenvolvimento da minha experiência profissional e pessoal.

2. Organização do espaço físico e funcional da Farmácia Sant’Ana

2.2. Localização geográfica e caracterização dos utentes

A Farmácia Sant’Ana é um espaço de prestação de cuidados de saúde recente e moderno, encontrando-se aberta ao público desde 7 de março de 2010. Situa-se na Alameda Pêro da Covilhã, freguesia da Boidobra, numa zona altamente urbanizada da cidade da Covilhã, distrito de Castelo Branco. Está localizada no Centro Comercial Covilhã Shopping, perto do Centro Hospitalar Cova da Beira, garantindo um fácil e rápido acesso de vários serviços de saúde a utentes que visitam a farmácia de forma mais regular, nomeadamente, doentes idosos que apresentam patologias crónicas e, por isso, polimedicados, mas também a doentes esporádicos, que estão só de passagem, e pretendem unicamente aviar as receitas das prescrições médicas. Assim, por forma a ir de encontro às necessidades desta grande diversidade de público, está aberta todos os dias da semana, das 9h às 22h. Possui um dia de serviço permanente por semana, em regime de rotatividade, previamente estipulado pelo calendário de serviços das oito farmácias da zona, possibilitando a prestação de serviços urgentes fora das horas de serviço, garantindo o período mínimo de funcionamento semanal das farmácias de oficina de 44 horas, de acordo com a Portaria n.º 277/2012 de 12 de setembro [2].

2.2. Instalações e equipamentos

A instalação de farmácias resulta de critérios de acessibilidade ao medicamento pelas populações, e tem como prioridade o interesse da qualidade do serviço prestado, pelo que estão estabelecidos requisitos de instalação e de funcionamento a que devem obedecer as farmácias, permitindo assim, ir ao encontro das reais necessidades das populações. A sua otimização é essencial à garantia das condições de integridade e conservação do medicamento, prestação de um serviço ao utente acessível com privacidade, segurança e qualidade, mas também a proporcionar um ambiente de trabalho agradável a todo o quadro técnico. No primeiro dia de estágio pude conhecer todas as áreas da farmácia e seus equipamentos, que serão agora descritos.

2.2.1. Organização do espaço exterior da farmácia

O exterior da Farmácia Sant’Ana possui um aspeto característico e profissional, facilmente identificável pelo vocábulo «farmácia», bem como o símbolo «cruz verde». Divulga, de forma visível, as informações relevantes ao relacionamento com os utentes, designadamente o nome da diretora técnica (DT); o horário de funcionamento; as escalas de turnos das farmácias do município da Covilhã, os descontos que concedem no preço de produtos farmacêuticos; os serviços farmacêuticos que prestam e respetivos preços; e a existência de livro de

reclamações. Toda esta informação está iluminada durante a noite. Além disso, é constituída por uma fachada envidraçada, onde são elaboradas e atualizadas periodicamente montras criteriosas que transmitem ao utente informação relevante de diversos produtos farmacêuticos, consoante a época do ano e chegada de novos produtos.

2.2.2. Organização do espaço interior da farmácia

A Farmácia Sant'Ana tem como valor dar resposta às necessidades dos seus clientes, assim, toda a disposição e organização espacial da farmácia e dos elementos que a compõem foi estudada para que todos os aspetos essenciais ao atendimento se conjugassem de forma equilibrada. O acesso ao interior pode ser feito por uma das duas portas existentes (uma para o exterior e outra para o interior do centro comercial), o que, além de garantir uma boa acessibilidade, permite um excelente fluxo de circulação. Toda a farmácia apresenta um aspeto limpo e cuidado, com iluminação e ventilação adequada. Os produtos estrategicamente dispostos, são alvos de uma rotatividade frequente, seja por questões de sazonalidade, promoção ou novidade.

Este espaço de saúde encontra-se dividido em dois pisos distintos. O piso inferior é caracterizado por uma zona de atendimento ao público, gabinete de atendimento personalizado (GAP), sala de receção e armazenamento de encomendas, laboratório e uma arrecadação. Por sua vez, o piso superior compreende dois gabinetes, um destinado à direção técnica e outro destinado a formações e reuniões, um armazém secundário, e instalações sanitárias e vestiário. As áreas mínimas e divisões obrigatórias (sala de atendimento ao público, armazém, laboratório, instalações sanitárias e GAP), encontram-se de acordo com o estabelecido pela Deliberação n.º 1502/2014 de 3 de julho, para uma área total mínima de 95 m² [3].

A área de atendimento ao público é evidenciada por um design moderno e profissional, com ambiente calmo e amplo, permitindo uma comunicação eficiente com os utentes, elevada mobilidade e facilidade de acesso aos produtos. É composta por cinco balcões de atendimento totalmente informatizados, ao alcance de impressoras para impressão de versos de receitas e faturas, permitindo desta forma um atendimento personalizado, profissional e confidencial de cinco utentes em simultâneo. Além disso, possui um sofá, onde o utente se pode sentar, e aguardar pela sua vez com conforto e bem-estar. Posteriormente aos balcões de atendimento, estão expostos medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), produtos fitoterapêuticos, medicamentos de uso veterinário (MUV) e outros que necessitem de um aconselhamento extra. A disposição dos produtos em prateleiras lineares e paralelas, de acesso livre por parte dos utentes, facilita a visualização dos mesmos e comodidade do utente, permitindo que este perceba mais facilmente o arsenal terapêutico que tem ao seu dispor, nomeadamente de produtos de higiene íntima e puericultura, suplementos alimentares, produtos de alimentação especial, higiene oral e capilar, produtos ortopédicos,

dermocosmética, e ainda produtos de utilização sazonal e artigos em promoção. Esta disposição também facilita o aconselhamento destes produtos, já que o profissional investe menos tempo na deslocação, direcionando toda a atenção para o utente. A disposição de alguns dos produtos farmacêuticos é mudada periodicamente tendo em conta a sazonalidade das afeções que aparecem mais frequentemente na farmácia, sendo que no Outono e Inverno prevalecem os produtos para gripes e constipações e na Primavera e Verão produtos relacionados às alergias, queimaduras e proteção solar. Encontram-se disponíveis revistas e panfletos no âmbito de saúde pública, bem como publicidade a produtos de venda livre e promoções, relacionada muitas vezes com o que está nas montras. Este espaço é ainda pormenorizado por uma balança eletrónica com serviços de medição de peso, altura, pressão arterial e índice de massa corporal (IMC), e um contentor da VALORMED, destinado à recolha de medicamentos com prazo de validade ultrapassado ou produtos fora de uso, entregues pelo utente, para posterior reciclagem.

O GAP, devidamente equipado, assume-se como uma área prestigiada a uma prestação de cuidados de saúde de maior privacidade de diálogo entre o utente e o farmacêutico, ou que despenda de mais tempo, nomeadamente na prestação de serviços farmacêuticos (medição da pressão arterial, glicémia, colesterol total, triglicéridos, e administração de medicamentos injetáveis e vacinas que não fazem parte do Plano Nacional de Vacinação), aconselhamento nutricional e serviço de enfermagem.

Na localização posterior ao espaço de atendimento ao público, encontra-se um local amplo, devidamente iluminado, ventilado e seguro, destinado à receção e armazenamento dos produtos farmacêuticos, nas condições ideais para uma boa conservação. Esta sala é munida de um computador equipado com um dispositivo de leitura ótica e duas impressoras, uma impressora normal e uma de códigos de barra, permitindo assim gerar, rececionar e validar as encomendas e também regularizar devoluções e notas de crédito. O telefone encontra-se também disponível durante todo o horário de trabalho para possíveis contactos com armazenistas, delegados, profissionais de saúde e todas os utentes que necessitam dos serviços da farmácia. Nesta área, existe uma prateleira onde se colocam produtos encomendados pelos utentes e que se encontram reservados para o mesmo, bem como a respetiva identificação do utente para o qual o produto está reservado. É nessa mesma prateleira que se encontram devidamente arquivadas, receitas que ficaram em aberto, provenientes de situações em que o utente deixa encomendado e pago determinado produto, e apenas aguarda que este chegue. No que caracteriza o armazenamento, esta área possui um armário de gavetas e um frigorífico para medicamentos termolábeis. Os comprimidos e cápsulas estão dispostos por ordem alfabética de principio ativo, dosagem e por número de comprimidos por caixa, enquanto que os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos, contraceptivos orais, saquetas, ampolas, injetáveis, sistemas transdérmicos, produtos oftálmicos, aerossóis e gotas orais, estão por ordem alfabética de nome comercial. O *stock* excedente está arrumado no armazém secundário do segundo piso da farmácia, através de

critérios semelhantes aos utilizados na área principal. Os produtos que possuem o prazo de validade mais curto são colocados à frente para que sejam dispensados primeiro, respeitando a regra *First-Expire, First-Out* (FEFO).

As instalações e equipamentos do laboratório, destinado à preparação de manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas encontram-se de acordo com o exigido no Manual de Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) [4]. As matérias-primas estão armazenadas em armários com condições ideais à sua conservação.

Todos os dispositivos informáticos dispõem do *software Sifarma 2000*, desenvolvido pela *Glintt-Global Intelligent Technologies*, uma ferramenta que permite auxiliar quer nos processos de receção e gestão de *stocks* e encomendas, quer no atendimento, através de atalhos de informação científica pertinente, nomeadamente grupos terapêuticos, reações adversas, contraindicações, doses e posologias, grupos homogêneos, classificação ATC e a possibilidade de eventuais interações, permitindo que a atenção do farmacêutico esteja focada no bom aconselhamento do utente. Cada operador usufrui de um código de acesso pessoal, o qual utiliza diariamente na sua prática profissional, facilitando assim todo o processo de autogestão e monitorização. A utilização deste *software* caracterizou a rotina diária do meu estágio. O modo intuitivo como está desenhado torna o programa muito fácil de se utilizar na prática diária, permitindo-me adquirir e consolidar conhecimentos e competências de grande utilidade. A pertinência deste programa é inquestionável, e sem dúvida facilitador de uma intervenção farmacêutica fundamentada com mais qualidade e segurança, sem interromper a interação farmacêutico-utente. Todo o espaço é ainda verificado por um sistema para controlo da temperatura e humidade (*Sistema HW4*) e um sistema de videovigilância. Todos os equipamentos específicos presentes na farmácia, como aparelhos de medição da temperatura e humidade ou balanças, são obrigatoriamente alvo de manutenções e calibrações periódicas.

2.2. Recursos humanos

A Farmácia Sant'Ana possui uma equipa jovem e competente a nível de relações pessoais, gestão de tempo, e conhecimentos científicos, que torna o atendimento ao público o mais eficiente possível. Todos os profissionais que a constituem são dotados de proatividade, dinamismo, interajuda, e versatilidade, sempre com grande respeito pelo utente, valores estes, que fomentarão o meu percurso profissional, os quais passo a apresentar:

- Proprietária e Diretora Técnica (tendo assumido a função de Orientadora do presente estágio): Dra. Paula Bártolo
- Farmacêuticos: Dra. Carolina Goulão, Dra. Alexandra Abreu, Dr. João Silva e Dr. Nuno Tavares
- Técnica de Farmácia: Joana Gonçalves
- Técnicos Auxiliares de Farmácia: Rute Valentim e Ana Cláudia Justino

- Enfermeira: Maria José Carrega (responsável por prestar o serviço de administração de injetáveis e outros serviços de enfermagem)
- Contabilista: Sr. António Abrantes
- Empregada de limpeza

Assim, o quatro técnico está de acordo com o Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, alterado pelo Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 de outubro, que estabelece como obrigatório a existência de um diretor-técnico e de outro farmacêutico substituto, devendo esta classe ser tendencialmente maioritária [1]. Considero de primordial interesse mencionar o facto de ser da responsabilidade da DT, com que permanentemente constatei ao longo do estágio: garantir o cumprimento das regras inerentes à prática farmacêutica; informar os utentes acerca do modo mais indicado de utilização dos produtos farmacêuticos e conseqüente promoção do uso racional dos mesmos; assumir a responsabilidade por todos os atos praticados na farmácia; assegurar que os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) só são dispensados na ausência deste documento em situações excepcionais e devidamente justificadas; e garantir que a farmácia cumpre todos os requisitos de segurança, higiene e aprovisionamento, tal como constante no DL supramencionado. Os recursos humanos são a primeira imagem institucional e mantêm uma relação de contacto direto com os utentes, assim a sua gestão pela DT é primordial, tanto ao nível de uma boa seleção da equipa com que vai trabalhar, como a promoção de um continuo desenvolvimento da mesma. Cada elemento dispõe aptidões e competências para as tarefas que desempenha, cujas funções e responsabilidades estão bem definidas legalmente, e são avaliadas pela Dra. Paula Bártolo, para posteriores deteções, correções e prevenções de erros. Todos estes profissionais de saúde frequentam formações contínuas em diversas áreas, possibilitando assim a prestação de um serviço assente no conhecimento e informação atualizada. Durante o meu período de estágio tive oportunidade de fazer uma formação em produtos fitoterapêuticos e suplementos alimentares, o que me permitiu adquirir novos conhecimentos, bem como expandir novos horizontes, já que não é uma temática muito abordada no MICF. Por outro lado, tive oportunidade de dar uma formação da “Nova Regulamentação sobre Ostomia e Incontinência Urinária”, com caracterização da ostomia e tipo de produtos associados, ressaltando o papel da farmácia e competências dos profissionais de saúde, através da exposição e resolução de quatro casos clínicos.

3. Fontes de informação e documentação científica

A presença de informação de fontes irrefutáveis e de diferenciação é crucial para a qualidade do ato farmacêutico, de forma a salvaguardar a fiabilidade e veracidade do aconselhamento farmacêutico e da informação prestada ao doente. A formação contínua é uma obrigação profissional, sendo que o farmacêutico deve manter-se informado a nível científico, ético e

legal e assumir um nível de competência adequado à prestação de uma prática eficiente. Segundo o manual de BPF, o farmacêutico deve ter acesso a fontes de informação referentes a medicamentos, pelo que a farmácia deve dispor de uma biblioteca física ou *online* permanentemente atualizada [4]. O Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto obriga à existência em todas as farmácias de um exemplar da Farmacopeia Portuguesa (em formato eletrónico ou papel) e do Prontuário Terapêutico [5]. Além destes documentos obrigatórios, a farmácia fornecia a todos os seus colaboradores o *Simposium* Terapêutico, o Formulário Galénico Português, o Código de Ética da Ordem dos Farmacêuticos, o Dicionário de Termos Médicos, os Estatutos da Ordem dos Farmacêuticos e procedimentos operativos concebidos pela mesma. A utilização da *internet*, nomeadamente motores de busca ou bases de dados, constitui também uma excelente ferramenta na obtenção de informação, quando devidamente empregue, estando inúmeros *websites* de fontes confiáveis facilmente acessíveis por qualquer terminal informático, além do *software Sifarma 2000*, cujas vantagens estão supramencionadas. Assim, pude recolher frequentemente informação dos *websites* do Infarmed, nomeadamente pela sua base de dados Infomed, Farmácias Portuguesas, Associação Nacional das Farmácias (ANF) e Ordem dos Farmacêuticos. Numa era de constante produção de literatura científica e legal, cabe ao farmacêutico ter capacidade de seleção e organização, por forma a equilibrar informação oportuna e fundamentada, com atividades de qualidade e segurança, processo este, que nem sempre é fácil. Durante o meu estágio, foi-me referido pela Dra. Paula Bártolo, que uma das grandes vantagens de pertencer à ANF era, sem dúvida, a constante atualização de toda a informação que o funcionamento de uma farmácia implica.

4. Medicamentos e outros produtos de saúde

O medicamento é alvo de legislação e regulamentação própria, por forma a assegurar a sua qualidade, segurança e eficácia. O Decreto-Lei n.º 176/2006 de 20 de agosto, que define o estatuto do medicamento, define-o como “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano, com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. Existem outros produtos de saúde, dispensados em farmácia comunitária, que não podem ser considerados como medicamentos, que são designados pela sua função ou origem, tal como, produtos dietéticos, produtos naturais, produtos de higiene e cosméticos e produtos homeopáticos. O estatuto do medicamento define ainda como medicamento genérico, um “medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados”. Na pertinência da farmacotecnia, é importante distinguir preparado oficial, “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais de

uma farmacopeia ou de um formulário oficial, numa farmácia de oficina ou em serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”, de fórmula magistral: “qualquer medicamento preparado numa farmácia de oficina ou serviço farmacêutico hospitalar, segundo uma receita médica e destinado a um doente determinado” [6]. Além destes conceitos, convém também rever os constantes no Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de janeiro, de substância psicotrópica: “qualquer substância, natural ou sintética, ou qualquer produto natural constante das tabelas I, II, III e V”; e estupefaciente: “qualquer substância, natural ou sintética, das tabelas I e II” [7]. Estes medicamentos são sujeitos a legislação específica e controlo especial, em resultado do efeito produzido no sistema nervoso central, conduzindo a dependência e tolerância tanto física como psíquica, que poderá resultar numa comercialização e emprego impróprio.

5. Aprovisionamento e armazenamento

A minha passagem pela farmácia comunitária iniciou-se pela área de gestão de *stocks*, através de dois processos básicos: o aprovisionamento e o armazenamento. O *stock* dos medicamentos e outros produtos de saúde armazenados na farmácia, dependem não só de particularidades referentes à farmácia e sua gestão económica, mas também dos próprios utentes e prescritores. Assim, estas particularidades abrangem, a procura, publicidade e sazonalidade do produto (como é o caso dos protetores solares ou dos medicamentos para o tratamento das gripes e constipações), o espaço disponível dentro da farmácia, as necessidades e preferências apresentadas pelos utentes, e os hábitos de prescrição ou problemas de saúde mais prevalentes. A dinamização do mercado dos genéricos teve um forte impacto financeiro nas farmácias com o aumento de *stocks*, assim o *stock* da farmácia baseia-se também em direitos legais do utente, nomeadamente na obrigatoriedade das farmácias possuírem em *stock*, no mínimo, três medicamentos de cada grupo homogéneo, de entre os cinco medicamentos com preço mais baixo [8]. Assim, todos os farmacêuticos da Farmácia Sant’Ana, nomeadamente a DT, para além de bons profissionais de saúde, qualificados e sensíveis às necessidades e apelos dos utentes, são excelentes gestores, com capacidade de ajustar os recursos com as rápidas mudanças do mercado.

5.1. Encomendas e critérios de seleção de um fornecedor

A Farmácia Sant’Ana rege as suas encomendas por três fornecedores: a *Alliance Healthcare*, que é o principal, a *Plural* e a *Cooprofar*. A escolha destes fornecedores depende de particularidades não só financeiras (prazos e facilidades de pagamento, descontos/bonificações e custo associado), como da experiência anterior com esse fornecedor, e fatores logísticos, nomeadamente, a qualidade e rapidez dos serviços prestados (número e disponibilidade de produtos em catálogo, número e horário de entregas diárias, existência de entregas ao fim de semana, proximidade do armazém, política de devoluções).

Além disso, os fornecedores contribuem na formação contínua da farmácia, cedendo informação importante relativa aos medicamentos e outros produtos de saúde.

As encomendas da Farmácia Sant'Ana podem ser divididas em três grandes grupos: encomendas diárias, encomendas instantâneas e encomendas efetuadas diretamente ao laboratório ou fabricante. Na inserção de um novo produto no *Sifarma 2000*, é estabelecido um *stock* mínimo e máximo para o mesmo, considerando critérios financeiros e de consumo. Quando o *stock* mínimo definido é atingido, o sistema elabora automaticamente um ponto de encomenda com um número de unidades necessárias para atingir o valor de *stock* máximo. Através deste processo, denominado de encomenda diária, é concebida todos os dias uma proposta que compreende todos os produtos que constata abaixo ou ao nível do *stock* mínimo. Apesar de rápido e automático, este processo não dispensa da análise e a verificação do um profissional de saúde, já que este método apenas recolhe os produtos dos quais a ficha foi criada, realizando a encomenda apenas para o fornecedor selecionado, e inclui todos os produtos, mesmo aqueles que já não se pretenda repor o *stock*. Após validação por parte do DT, é a encomenda é enviada eletronicamente ao fornecedor selecionado. As encomendas instantâneas são aquelas realizadas, geralmente, ao balcão durante o atendimento, e resultam da procura exclusiva de um produto indisponível em *stock*, e cuja conjectura de chegada não é antecipada numa encomenda próxima. Ocasionalmente, o sistema não permite proceder à encomenda com êxito, sendo necessário efetuá-la por telefone, e posteriormente criar manualmente a encomenda no sistema para dar entrada. Como procedimento interno, sempre que era realizada uma encomenda instantânea efetuava-se o seu registo, numa folha para o devido efeito, com o número da encomenda, nome e o código do medicamento, operador, hora do pedido e previsão da sua chegada. As encomendas diretas ao laboratório ou fabricante são normalmente realizadas periodicamente para produtos sazonais, dermocosmética e ortopedia, por intermédio de um delegado de informação médica, uma vez que, devido à grande quantidade de produtos a encomendar, permite obter vantagens financeiras.

5.2. Receção e conferência das encomendas

Na sua rotina diária, a Farmácia Sant'Ana recebe várias encomendas de fornecedores, que enviam os produtos em contentores de plástico agrupados à fatura ou guia de remessa, que é fotocopiada. O documento original é encaminhado para a contabilidade, enquanto que a cópia acompanha toda a receção e conferência da encomenda, certificando que todos os produtos enviados são os corretos. A receção da encomenda inicia-se, utilizando o *Sifarma 2000*, pela seleção da encomenda efetuada, introduzindo o número do documento, valor total faturado e o número de produtos. Seguidamente, registam-se os produtos pelo código de barras, com um leitor ótico, ou inserindo manualmente o código do produto ou sua designação em caso de incongruência. Os medicamentos termolábeis, vêm isolados em caixas adequadas à conservação das suas características farmacológicas, e são rececionados primeiro.

Todos os produtos são verificados através da data de validade (registando sempre a mais curta e, quando esta terminasse no ano presente de 2017, identificando a embalagem com um elástico); preço de venda ao público (PVP); número de unidades e integridade do produto. O PVP é atualizado sempre que não seja coincidente com o apresentado informaticamente, exceto se existir *stock* do produto, nesse caso, é sinalizado com o PVP alterado, e encaminhado para o armazém secundário. Após o registo de todos os produtos, e por forma a evitar a existência de erros, realiza-se uma última conferência do número de unidades, PVP e preço de faturação, com o auxílio de um segundo profissional. Como o preço dos medicamentos está sujeito a constantes alterações, nesta fase, também é ajustada a margem de lucro para os MNSRM, onde o preço impresso na cartonagem (PIC) não vem descrito. O cálculo é feito de acordo com o valor do IVA e com a margem de lucro definida pela farmácia. Os produtos encomendados não recebidos, são transferidos para um novo fornecedor, e são rececionados numa nova encomenda.

Os medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP) são acompanhados por uma requisição em duplicado, rubricada e carimbada pela DT, para posteriormente ser reenviada ao fornecedor. O original permanece na farmácia arquivado por um período não inferior a três anos.

5.3. Armazenamento e suas condições

Terminada a receção da encomenda, diariamente, pode armazenar diversos medicamentos e produtos de saúde em locais específicos, anteriormente referidos, de forma a serem fácil e rapidamente acedidos por qualquer membro da equipa, quando necessária a sua dispensa ao utente, e conservados nas suas condições ótimas. Os produtos de frio, dado as suas necessidades, são os primeiros a ser armazenados, ainda antes do término da receção. Quanto aos MEP, dado o seu controlo mais apertado, é importante salientar que, devem ser armazenados com atenção redobrada. O armazenamento traçou de forma imprescindível todo o presente estágio, permitindo o contato e conhecimento de diversas designações de fármacos, marcas comerciais e laboratórios, bem como de todo o espaço da farmácia, determinantes durante o atendimento.

A suscetibilidade dos medicamentos e produtos comercializados, impõe um controlo assíduo e restrito de valores de temperatura e humidade, através de termohigrómetro supramencionado, pelo *software HW4*. Semanalmente, pode proceder a esta monitorização, através da análise, interpretação e impressão de um documento, que posteriormente era validado pela DT. No frigorífico a humidade deve ser de 80-100% e a temperatura entre 2°C a 8°C, enquanto que nas zonas de armazenamento a humidade deve ser de 30-60% e a temperatura entre 15°C a 25°C.

5.4. Controlo de *stocks* e de prazos de validade

Mensalmente, através do *Sifarma 2000*, realiza-se uma listagem de todos os medicamentos e produtos de saúde, cujo prazo de validade teórico irá expirar nos três meses seguintes. Para estes artigos, verifica-se física e individualmente a quantidade real e as datas de validade e, quando necessário, ajusta-se no sistema informático os valores reais existentes em *stock*. Em caso de confirmação da existência real de um produto em vias de terminar a sua validade, os produtos são retirados do armazenamento e são, se possível, devolvidos ao fornecedor, ou então é analisada a capacidade de escoamento do produto. Por outro lado, de acordo com um procedimento interno da Farmácia Sant'Ana, semanalmente, tive a responsabilidade de proceder à contagem física dos MEP, devido ao controlo legal especial a que estão sujeitos, em resultado do comportamento abusivo e dependente que implicam desvios conducentes a uma comercialização em mercados paralelos, como já referido.

5.5. Reclamações e Devoluções

A reclamação e devolução de medicamentos e produtos de saúde aos respetivos fornecedores/laboratórios é consequente de diversas situações, como: a presença de irregularidades nos produtos rececionados (embalagem danificada, produto errado, quantidade errada, prazo de validade curto/ultrapassado, preço de faturação incorreto); a ordem de recolha de produtos declarada pelo Infarmed/detentor de AIM/fornecedor/laboratório; ou ainda produtos existentes na farmácia com prazo de validade igual ou inferior a três meses. A maior parte das devoluções que procedi foram de produtos com embalagem danificada durante o seu transporte. O processo de devolução é similar para todos os fornecedores, e diferentes produtos podem ser agrupado por motivo de devolução, exceto nos casos em que se tratem de medicamentos termolábeis ou MEP, nos quais a devolução é executada em separado.

No *Sifarma 2000*, é criada uma nota de devolução, onde é designado o fornecedor/laboratório, o(s) produto(s) a devolver, o motivo da devolução e o documento de origem. Esta nota de devolução é posteriormente impressa em triplicado. Todo este processo é comunicado à Autoridade Tributária (AT). A devolução gerada pode ser aceite ou não, sendo que no primeiro caso, o fornecedor indica a forma de aceitação (nota de crédito ou produto de substituição) e procede-se à regularização da devolução no sistema informático. No segundo caso, os medicamentos ou produtos em causa são processados na regularização da devolução, tendo em vista a respetiva quebra. Posteriormente, a farmácia deve diligenciar para que os medicamentos e/ou produtos sejam objeto de destruição através de uma empresa autorizada para tratamento deste tipo de resíduos, a *Cannon Hygiene*, e obter por parte desta empresa um documento comprovativo da destruição.

6. Atendimento

6.1. Interação Farmacêutico-Utente-Medicamento

A interação entre o farmacêutico, o utente e o medicamento é a pedra angular da intervenção farmacêutica em farmácia comunitária. No atendimento, o farmacêutico afirma-se como um elemento imperioso à atividade integral e sustentada do sistema de saúde. Diariamente, na Farmácia Sant'Ana, o farmacêutico encara a sua responsabilidade como um profissional de saúde cuja atividade se encontra regida por um código deontológico e por princípios éticos aliados a um manual de BPF, enfatizando a saúde e o bem-estar do utente como a sua principal responsabilidade, além dos seus interesses pessoais ou comerciais, possibilitando assim que a população usufrua de cuidados de saúde com qualidade, seguros e eficazes [9].

Os serviços prestados ao balcão das farmácias não se resumem à dispensa do medicamento. O farmacêutico pode ser encarado como a linha da frente nos cuidados de saúde, na prevenção e identificação de sinais de alerta para despiste precoce de patologias. Por outro lado, enquanto especialista do medicamento, e com a responsabilidade de ser o último interveniente entre a prescrição e a administração do medicamento, pode ser encarado como o último contato entre o utente e sistema de saúde, assumindo um lugar incontestável no aconselhamento farmacêutico. O aconselhamento farmacêutico, é uma atividade dinâmica e mutável, isto é, não se pretende que ocorra um fluxo unidirecional de informação, mas sim uma interação construtiva de compromisso mútuo entre o farmacêutico e o utente. O farmacêutico, através da promoção do uso responsável, racional, seguro e eficaz do medicamento, assegura que o utente aceita e entende a terapia na sua totalidade, bem como a administração correta e segura de toma da sua medicação, e os benefícios e inconvenientes associados a esta, com advertência de interações medicamentosas, reações adversas e contraindicações do medicamento. Sensibiliza o utente a preocupar-se com a sua saúde, através das problemáticas da não adesão à terapêutica ou toma incorreta do tratamento, e incentiva à monitorização da mesma, nomeadamente através da medição de parâmetros bioquímicos. O farmacêutico possui conhecimentos para uma seleção personalizada de MNSRM e outros produtos de saúde, que podem ou não complementar a terapia, sendo que, também neste caso, pode assumir-se um contato com o médico prescritor e outros profissionais de saúde. Além disso, apresenta na sua génese de formação, o conhecimento de inúmeras medidas não farmacológicas, possuindo competências capazes de sensibilizar o utente para a adoção de estilos de vida saudável, nomeadamente, alterações de comportamentos prejudiciais à sua saúde, como o consumo de álcool ou tabaco, ingestão excessiva de sal e sedentarismo, que melhoram a resposta e adesão à terapêutica instituída.

A orientação para o utente, caracteriza-se pela identificação e satisfação das necessidades reais do utente, prestando um aconselhamento e outros cuidados farmacêuticos de forma

eficiente e personalizada. Assim, deve-se ser perspicaz na avaliação inicial do utente, conseguindo apurar rapidamente a quantidade e a complexidade de informação que poderá ser transmitida. O vocabulário e as terminologias utilizadas, devem ser adaptados ao grau de conhecimento do utente, e a velocidade de conversa e duração do aconselhamento, à sua disponibilidade. Não obstante, é importante, complementar a informação transmitida oralmente, com informação escrita, nomeadamente através da inserção da posologia na embalagem do medicamento.

A passagem pelo balcão foi sem dúvida o maior desafio deste estágio. Com simpatia, disposição, boa postura e atenção, tentei sempre esclarecer qualquer dúvida solicitada, através de uma comunicação, clara, cativante e recetiva, com a ajuda de uma equipa incansável. Conciliei competências técnicas, adquiridas ao longo dos cinco anos de MICF, através do conhecimento de medicamentos e produtos e serviços prestados pela farmácia, com competências relacionais, sociais e humanas, predispondo-me para perceber cada utente como uma realidade única.

6.2. Farmacovigilância

Durante o meu estágio, tive oportunidade de presenciar uma formação da Unidade de Farmacovigilância da Beira Interior (UFBI), inaugurada recentemente na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. É composta por seis docentes, três médicos e três farmacêuticos, além de outro técnico, e integra o Sistema Nacional de Farmacovigilância, gerido pelo Infarmed e composto por mais seis unidades que funcionam em território nacional. Esta abrange todas as unidades de saúde dos três distritos (Castelo Branco, Guarda e Viseu) e uma população superior a 735.000 pessoas. A farmacovigilância tem como função principal a deteção, registo e avaliação das reações adversas medicamentosas (RAM), com o objetivo final da sua prevenção. A eficaz implementação de mecanismos de deteção de reações adversas tem, assim, a finalidade de maximizar o benefício e minimizar os riscos, na utilização de medicamentos ao nível da comunidade [4]. Por sua vez, RAM é definida pela Organização Mundial de Saúde, como “qualquer resposta prejudicial e indesejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas”. A UFBI tem como objetivo, contribuir para aumentar a segurança na utilização de medicamentos, com base nos princípios da proximidade e proatividade. Entre as suas atribuições, estão a recolha, processamento e análise de RAM, comunicadas pelos profissionais de saúde ou doentes; realização de estudos de farmacoepidemiologia ou segurança de medicamentos; e atividades de divulgação e promoção do sistema. Pela proximidade imediata entre a farmácia e o utente, o farmacêutico é responsável por adotar uma atitude ativa na notificação das RAM graves ou inesperadas. Por sua vez, as notificações devem ser realizadas o mais rapidamente possível, recorrendo às respetivas fichas disponibilizadas no *site* do Infarmed.

6.3. Programa VALORMED

O papel do farmacêutico passa também pela sensibilização da comunidade para a participação contínua no processo de tratamento de resíduos dos medicamentos, nomeadamente pelo programa VALORMED. O VALORMED é o responsável nacional pela gestão e tratamento dos resíduos de medicamentos, como também de todo o tipo de acondicionamento (cartonagem, *blisters*, frascos, ampolas) e respetivos folhetos informativos, entregues pelos utentes nas farmácias comunitárias. Em virtude das crescentes preocupações ambientais, e necessidade emergente de garantir uma destruição adequada dos demais produtos farmacêuticos, a Farmácia Sant’Ana, assume-se como uma aderente deste projeto. Assim, são recebidos todos os medicamentos com validade expirada ou que o utente já não utiliza, e colocados no contentor próximo da zona de atendimento, mas inacessível ao utente, que, uma vez atingida a sua capacidade máxima, é reencaminhado para a sua correta destruição, já que o ciclo de vida de um medicamento, não deve terminar na casa do doente.

6.4. Dispensa de medicamentos

De acordo com o manual de BPF, define-se a dispensa de medicamentos como “o 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” [4]. Segundo as mesmas, o procedimento de dispensa deve reger-se pelas seguintes etapas:

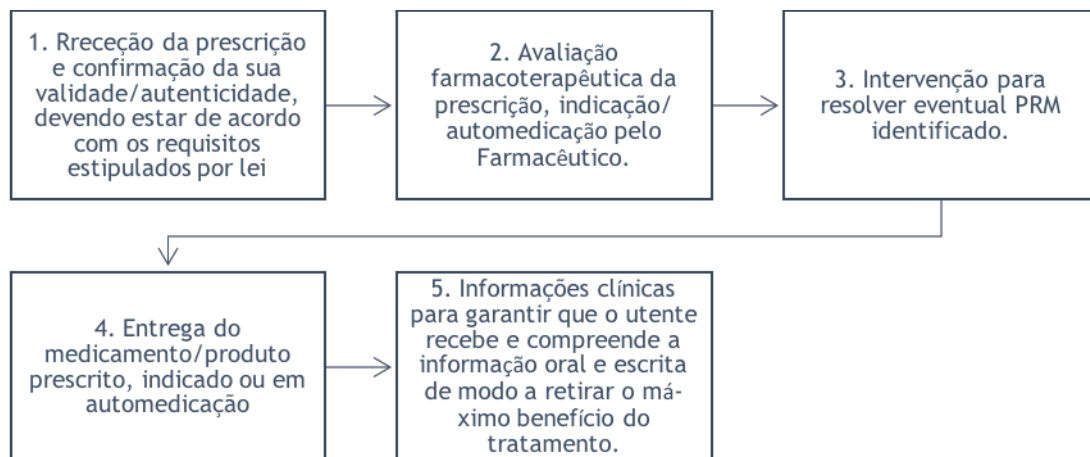


Figura 3.1- Fluxograma que descreve as diferentes etapas do processo de dispensa do medicamento, segundo o manual de boas práticas farmacêuticas

Assim, quanto à dispensa ao público, os medicamentos podem ser classificados como Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM), e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM).

6.4.1. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM)

Os MSRM são medicamentos que só podem ser dispensados na farmácia mediante apresentação da receita emitida por profissionais devidamente habilitados a prescrever medicamentos. Entre estes fármacos encontram-se os que: podem constituir um risco para a saúde do doente, direta ou indiretamente, mesmo quando usados para o fim a que se destinam, caso sejam utilizados sem vigilância médica; podem constituir um risco, direto ou indireto, para a saúde, quando utilizados com frequência em quantidades consideráveis para fins diferentes daquele a que se destinam; contêm substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja atividade ou reações adversas seja indispensável aprofundar; e aqueles que se destinam a ser administrados por via parentérica [6].

A prescrição deve ser efetuada por via eletrónica, visando aumentar a segurança no processo de prescrição médica e ato farmacêutico de dispensa, ao evitar o erro inerente à leitura incorreta da escrita nas receitas manuais, na descrição da posologia e modo de administração na guia de tratamento. Contudo, existem algumas exceções contempladas pela legislação que ainda permitem uma prescrição manual, nomeadamente a falência do sistema informático, a inadaptação do prescritor, a prescrição ao domicílio e situações até um máximo de 40 receitas/mês [10]. Em qualquer uma das prescrições é obrigatório, para cada medicamento prescrito, a indicação da denominação comum internacional (DCI), forma farmacêutica, dosagem, quantidade, apresentação e posologia do medicamento. Aliás, a prescrição de medicamentos deve ser obrigatoriamente feita através da DCI da substância ativa, exceto nos casos de medicamentos sem genérico no mercado, ou em justificação técnica por parte do prescritor com referência à exceção da: alínea a) - Medicamentos de margem terapêutica estreita; alínea b) - Desenvolvimento de reação adversa prévia; e alínea c) - Continuidade de tratamento superior a 28 dias [10]. Devido à obrigatoriedade da prescrição por DCI, como já referido, as farmácias são obrigadas a dispor de três medicamentos de cada grupo homogêneo dos cinco com menor valor de PVP. No ato da dispensa, o farmacêutico deve optar pelo medicamento mais barato, exceto quando o utente não o pretender [8].

Têm sido procedidos a inúmeros esforços no sentido de tornar a prescrição totalmente desmaterializada, contudo, o seu emprego prático ainda não é inteiramente viável, pelo que existem atualmente duas formas de prescrição eletrónica: a materializada, quando existe uma receita em papel, e a desmaterializada, quando a prescrição é acessível por via eletrónica. A prescrição eletrónica materializada apresenta uma validade de 30 dias, quando se destina à prescrição de medicamentos para tratamento de curta duração, ou 6 meses, para tratamentos crónicos, em que as receitas são compostas por três vias idênticas.[10]. A prescrição eletrónica desmaterializada, que passou a ser obrigatória para todas as instituições do Serviço Nacional de Saúde (SNS) a partir do dia 01 de abril de 2016, apresenta-se sob duas formas, nomeadamente: a via telefónica, na qual o doente recebe uma mensagem onde consta o número da receita, o código de acesso e o código do direito de opção; e a via guia de

tratamento, onde além de constar todos os códigos necessários, é apresentado também os medicamentos, posologia e quantidade de embalagens [11].

No sentido de validar a receita, o farmacêutico deve verificar a existência das informações: número da receita; identificação do médico prescritor; local da prescrição ou código informativo; identificação do utente: nome e número de utente do SNS; número de beneficiário da entidade financeira responsável e regime especial de comparticipação (representado pelas letras “R” e “O”, sendo que o primeiro se refere aos pensionistas e o segundo se refere aos utentes abrangidos por outro regime especial de comparticipação, devendo neste caso, ser feita referência ao respetivo diploma legal), quando aplicável; data da prescrição; e assinatura do médico. Numa receita manual deve ainda ser verificada a vinheta do médico prescritor, vinheta do local de prescrição (se o doente for abrangido por um regime especial, a vinheta deverá ser verde) e motivo da prescrição manual. Após a validação da prescrição médica, e conseqüente recolha dos medicamentos prescritos, o farmacêutico procede à leitura ótica dos códigos, verificando o preço, data de validade e integridade do medicamento, enquanto promove o uso responsável do medicamento, através do aconselhamento farmacêutico, já anteriormente descrito. Posteriormente, procede à impressão do verso da receita, que é assinada pelo utente, e carimbada, datada e assinada pelo farmacêutico, para posteriormente ser enviada à entidade comparticipadora. Relativamente às receitas totalmente desmaterializadas, a etapa de impressão no verso da receita não se verifica. Neste caso, a assinatura que comprova a sua vontade da dispensa, é substituída pelo código de direito de opção. Para finalizar, é impressa a fatura com nome e número de contribuinte, e entregue ao utente.

Um dos principais desafios da dispensa de MSRMs, devido ao grande número de genéricos existentes, é identificar aquele que o utente costuma levar, já que apenas conhecem o medicamento pela caixa ou pelo comprimido. Se for um utente habitual podemos solucionar este problema consultando o histórico, ou por outro lado, pedir ao utente para na dispensa seguinte trazer consigo uma parte da embalagem. Por outro lado, pude assistir a uma grande dispensa de benzodiazepinas, bem como pedidos de dispensa sem receita médica (que foram negados), acabando por refletir um potencial problema de saúde da nossa comunidade.

6.4.1.1. Regimes de comparticipação

A comparticipação de medicamentos é um processo no qual uma percentagem do preço dos medicamentos é suportada por um organismo específico, ficando ao encargo do utente a diferença entre o valor de PVP e a comparticipação cedida. A comparticipação pelo Estado encontra-se legislada no Decreto-Lei n.º 103/2013 de 26 de julho, na qual os utentes podem ser incluídos em dois regimes de comparticipação: geral e especial, cada qual com escalões definidos consoante a sua classificação farmacoterapêutica [12]. Os escalões de comparticipação variam de acordo com as indicações terapêuticas do fármaco, a sua

utilização, as entidades que o prescrevem e ainda com o consumo acrescido para doentes que sofram de determinadas patologias. No regime especial de comparticipação, o valor difere em função dos benefícios e em função das patologias ou de grupos especiais de utentes. O SNS é o organismo responsável pela comparticipação da maioria dos medicamentos prescritos nas receitas aviadas na Farmácia Sant'Ana, existindo porém outras entidades comparticipadoras. Nestes casos, o utente necessita de comprovar a associação com a entidade através de um cartão identificativo, o qual é fotocopiado no verso da receita e assinado pelo adquirente.

O entendimento e aplicação do plano adequado em situações de atendimento real, nem sempre foi fácil, e por isso, tive de solicitar a colaboração de um farmacêutico, para evitar erros de validação da prescrição ou dispensa do medicamento. Aqueles que se assumiram como mais frequentes foram: *Plano 01*: regime normal de comparticipação por parte do SNS; *Plano 45*: conversão do Plano 01, perante uma situação de existência de Despacho e/ou Portaria associada; *Plano 48*: plano associado a utentes reformados/pensionistas; *Plano 49*: conversão do Plano 48, perante uma situação de existência de Despacho e/ou Portaria associada; e *Plano 99*: aplicado a todas as receitas inseridas eletronicamente, sem erros associados. No final de cada mês, a farmácia era reembolsada no valor correspondente à comparticipação.

6.4.2. Dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica especial

Existem receitas que apresentam a prescrição de certos medicamentos que as tornam receitas especiais, identificadas por "RE". Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, medicamentos sujeitos a receita médica especial são aqueles que preenchem pelo menos um dos seguintes requisitos: contêm, em dose sujeita a receita médica, uma substância classificada como estupefaciente ou psicotrópico, nos termos da legislação aplicável; possam, em caso de utilização anormal, dar origem a riscos importantes de abuso medicamentoso, criar toxicod dependência ou ser utilizados para fins ilegais; ou que contêm uma substância que, pela sua novidade ou propriedades, se considere, por precaução, dever ser incluída nas situações previstas na alínea anterior [6]. Os MEP, pelas particularidades anteriormente referidas, estão sujeitos a este tipo de prescrição e a uma legislação especial. Assim, a prescrição e dispensa destes medicamentos encontra-se legislada pelo Decreto-Lei n.º 15/93 de 21 de dezembro, e pelo Decreto Regulamentar n.º 61/94 de 22 de setembro [7,13]. Esta dispensa diferencia-se das outras, pela exigência de informação adicional, por parte do sistema informático, nomeadamente: o nome do médico prescriptor e número da ordem do mesmo; número da receita médica; identificação e morada do doente; e identificação do adquirente através do número, data e validade do cartão de cidadão, idade e morada. No final do atendimento, são gerados automaticamente e impressos dois documentos relativos à venda do MEP, que são anexados a uma fotocópia da receita, e arquivados na farmácia por um período mínimo de três anos. Mensalmente, até dia 8 do mês seguinte, é enviada uma listagem gerada pelo sistema informático onde constam todas as receitas

dispensadas e os dados do adquirente para o Infarmed [11].

6.4.3. Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM)

Os medicamentos não sujeitos a receita médica, como o próprio nome o reflete, não necessitam de receita médica. São recomendados para a prevenção e/ou alívio de transtornos menores de saúde e, por isso, o principal alvo de automedicação. Este tipo de medicamentos pode ser dispensado noutros espaços de saúde, além das farmácias, o que não deve invalidar, um aconselhamento adequado ao utente, de forma a garantir o seu uso responsável. O farmacêutico deve tentar perceber a quem se destina o medicamento dispensado, e se a medicação em questão é habitual ou não, se foi recomendada por um profissional de saúde ou selecionada por vontade própria, com especial atenção a idosos, grávidas e população pediátrica. A presença de condições fisiológicas especiais como insuficiência renal, cardíaca, asma, diabetes ou uso de anticoagulantes deve ser inquirida, tal como possíveis situações de sensibilidade ao composto ou histórico de reações adversas a determinada substância. Existe também um conjunto de medicamentos, que devido às suas características são apenas dispensados em farmácias comunitárias, designados por medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-DEF), descritos no Anexo 2.1 [14-16].

6.5. Automedicação e indicação farmacêutica

O conceito de automedicação refere-se à utilização de MNSRM por vontade própria, com a finalidade de aliviar sintomas passageiros de afeções menores de saúde [4]. O Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho, descreve as situações possíveis de automedicações aprovadas na lei portuguesa, descritas no Anexo 2.2 [17].

É importante refletir que a automedicação, sem indicação farmacêutica ou por outro profissional de saúde competente, é um problema de saúde pública atual. Com o acesso ilimitado de informação acerca dos MNSRM através de publicidade nos meios televisivos, *internet*, rádio, entre outros, o utente tende a proceder ao autodiagnóstico, com uma noção adulterada de benefícios e riscos do medicamento. Assim, na dispensa de MNSRM de presença não exclusiva em farmácias, o papel do farmacêutico, deve ser o de se distinguir de todos os outros profissionais, interagindo com o utente através de um aconselhamento farmacêutico oportuno e diferenciador, por forma a atingir as suas necessidades, e esclarecer todas as suas dúvidas. Há casos de utentes que comparecem na farmácia com o propósito de obter dado medicamento sem a necessidade de aconselhamento, o que poderá deteriorar a relação utente-farmacêutico. Nestas situações, o farmacêutico deve intervir e manter o seu foco, ao zelar pelo bem-estar do utente. Assim pode perguntar ao utente se este se encontra familiarizado com o produto, informar a sua indicação terapêutica, perguntar quais os seus sintomas, sugerir alternativas existentes e reforçar com medidas não farmacológicas.

Na Farmácia Sant'ana, os principais medicamentos alvo deste fenómeno são os destinados ao

tratamento/alívio de constipações, congestão nasal, rinorreia, dores de garganta, febre, perturbações músculo-esqueléticas, azia, obstipação/diarreia, dificuldades em dormir, medicamentos para o enjoo, desconforto e alergias oculares, queimaduras e picadas de insetos, entre outros. Enquanto estagiária, tive dificuldades em dar resposta a todo este tipo de situações, fosse pela falta de confiança e responsabilidade que a atividade acarreta, como pelo desconhecimento dos medicamentos existentes no mercado, nomeadamente das suas marcas comerciais. Em virtude disto, tive a sorte de ser auxiliada por uma equipa super acessível e capacitada, exímia nas suas funções, que nunca me negou o esclarecimento de qualquer dúvida.

7. Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde

7.1. Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Segundo o Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro, que regula este tipo de produtos, e posterior alteração pelo Decreto-Lei n.º 113/2010 de 21 de outubro, “um produto cosmético é definido como qualquer substância ou preparação destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”. Este tipo de produtos está regulado pelo Infarmed, e numa situação em que possam ser considerados um perigo para a saúde pública, a sua venda pode ser suspensa pela entidade reguladora, e recolhidos os produtos da farmácia, processo o qual tive oportunidade de proceder [18].

A dermocosmética é uma área, onde a intervenção do farmacêutico tem crescido e se afirmado como crucial, com evidentes resultados da intervenção, em termos de qualidade de vida e bem estar do utente, rápida e prontamente constatados. A área de atendimento, da Farmácia Sant’Ana, contempla inúmeros produtos e marcas comerciais de dermocosmética, higiene capilar, higiene íntima, higiene oral e puericultura. A sua disponibilidade pode estar sujeita a campanhas comerciais, que intensificam a procura por parte dos utentes, e à sazonalidade, nomeadamente no caso da dispensa de protetores solares, muito solicitada durante o período do presente estágio. Entende-se que o farmacêutico como profissional de saúde tem toda a capacidade e conhecimentos necessários para aconselhar devidamente os produtos a serem utilizados na melhoria da saúde, que me foram transmitidos ao longo da minha presença no atendimento.

7.2. Produtos dietéticos para alimentação especial

Os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial, segundo o Decreto-Lei n.º 74/2010 de 21 de junho, são aqueles que devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas, nomeadamente: pessoas cujo processo de assimilação ou cujo metabolismo se encontrem perturbados; pessoas que se encontram em condições fisiológicas especiais e que, por esse facto, podem retirar benefícios especiais de uma ingestão controlada de determinadas substâncias contidas nos alimentos; e lactentes ou crianças de pouca idade em bom estado de saúde. [19]

Na Farmácia Sant’Ana, os produtos dietéticos mais abundantes de alimentação especial são os leites infantis, através de diversas gamas, nomeadamente: leite para latentes, que proporciona, desde o nascimento, uma nutrição completa para o bebé; leite de transição, que constitui, a partir dos 6 meses, um complemento lácteo da alimentação do bebé; e fórmulas especiais, destinadas a situações específicas como prematuridade, intolerâncias alimentares e determinadas alergias. Dispõe também de gamas de leite, destinadas a corrigir certas funções, que se encontram respetivamente identificados na embalagem de acordo com o seu fim: “AD” de antidiarreicos; “AR” de anti regurgitantes, “AO” de anti obstipante; e “HA” de hipoalergénico. Relativamente às farinhas infantis, elemento importante na fase de transição, podem dividir-se entre lácteas ou não-lácteas, sendo as primeiras destinadas a preparação com água e as segundas a preparação com leite. A Farmácia Sant’Ana apresenta também espessantes para quem tem problemas de deglutição, e bebidas energéticas, para quem tem nutrição deficitária.

7.3. Produtos fitoterapêuticos e suplementos nutricionais (nutracêuticos)

Durante o presente estágio, tive oportunidade de assistir a uma formação de produtos fitoterapêuticos, a propósito da aquisição de um número considerável de produtos Arkocápsulas®, com a finalidade de tratar, ou auxiliar o tratamento, de problemas de saúde como o aumento da pressão arterial, controlo e ansiedade, memória e concentração, excesso de peso, perturbações gastrointestinais e problemas urinários [6]. Foram ainda apresentados suplementos alimentares, que por sua vez, são produtos com o objetivo de complementar, e não substituir, uma alimentação equilibrada. Estes produtos podem ser encontrados na Farmácia Sant’Ana sob diversas formas farmacêuticas, como, por exemplo, comprimidos, cápsulas, saquetas de pó, frascos conta-gotas ou ampolas. A sua regulamentação esta a cargo da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), e no ato de dispensa, o farmacêutico deve ter especial cuidado devido à possibilidade de interações com medicamentos ou problemas de saúde, devendo promover um uso racional deste tipo de produtos [20,21]. As

indicações mais comuns dos produtos dispensados, aquando do meu estágio, foram de controlo de ansiedade, problemas de sono, memória e concentração, e com a chegada do verão produtos para redução de peso e destoxificação.

7.4. Medicamentos de Uso Veterinário (MUV)

De acordo com o Decreto-Lei nº 148/2008 de 28 de outubro, MUV é “toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” [22].

O farmacêutico assume um papel ativo no aconselhamento de MUV, esclarecendo ao utente quanto à posologia, forma farmacêutica e método de utilização, promovendo assim medidas profiláticas na manutenção da qualidade de vida e estado de saúde do animal. Os MUV mais dispensados na Farmácia Sant’Ana são os desparasitantes de uso externo e intestinais, nomeadamente as coleiras antiparasitárias, e anticontraçtivos.

7.5. Dispositivos médicos

Os dispositivos médicos, segundo o Decreto-Lei nº 145/2009 de 17 de junho, podem ser definidos como “qualquer instrumento, aparelho, equipamento, software, material ou artigo utilizado isoladamente ou em combinação, incluindo o software destinado pelo seu fabricante a ser utilizado especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos e que seja necessário para o bom funcionamento do dispositivo médico, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos, embora a sua função possa ser apoiada por esses meios, destinado pelo fabricante a ser utilizado em seres humanos para fins de: diagnóstico, prevenção, controlo, tratamento ou atenuação de uma doença; diagnóstico, controlo, tratamento, atenuação ou compensação de uma lesão ou de uma deficiência; estudo, substituição ou alteração da anatomia ou de um processo fisiológico; e controlo da concepção” [24]. Em virtude do tempo de contato com o corpo humano, os potenciais riscos da sua utilização, o grau de invasão e a anatomia afetada pela sua utilização, podem ser divididos em quatro classes: *classe I*: baixo risco; *classe IIa*: baixo médio risco; *classe IIb*: alto médio risco; e *classe III*: alto risco [23].

Na Farmácia Sant’Ana existem várias classes de dispositivos médicos, sendo os mais predominantes seringas, agulhas e lancetas utilizadas no âmbito da gestão da Diabetes Mellitus, preservativos masculinos, geles lubrificantes vaginais, produtos destinados a serem utilizados na sensibilidade dentária, material de penso, soluções de lavagem e irrigação contendo cloreto de sódio, compressas, termómetros, luvas cirúrgicas, ligaduras, testes de gravidez e recipientes estéreis para colheita de amostras biológicas.

8. Outros Cuidados de Saúde prestados na Farmácia

No âmbito da promoção e manutenção da bem-estar do utente, a Farmácia Sant'Ana, presta vários serviços farmacêuticos, como consultas de nutrição, medição de parâmetros bioquímicos e antropométricos (pressão arterial, glicémia, triglicéridos, colesterol total, peso, altura e IMC). Muitos destes utentes possuem patologias associadas à alteração destes parâmetros, e estes serviços motivam o interesse dos mesmos na sua saúde, ao permitir-lhes acompanhar a evolução do tratamento instituído. A influência da comunicação farmacêutico-utente é de grande valor, visto que pode fazer toda a diferença entre a adesão e a respetiva eficácia da terapêutica ou, por outro lado, o seu abandono. Com exceção da medição dos parâmetros antropométricos e da pressão arterial, que são realizados autonomamente pelo utente no dispositivo eletrónico existente na farmácia, todas as outras determinações são realizadas no GAP, garantindo assim a privacidade do utente. O farmacêutico, que possui na sua formação, conhecimentos sobre as patologias e sua relação com os parâmetros avaliados, comunica ao indivíduo o resultado e enquadramento nos valores padrão, fornecendo conselhos úteis para a correção ou manutenção de valores desejáveis, nomeadamente medidas não farmacológicas. Esporadicamente, existem situações que carecem de aconselhamento médico, no qual se aconselha o utente a procurar assistência no centro de saúde ou hospital. Durante o meu estágio constatei que o serviço mais requisitado era o de medição da pressão arterial, visto que os problemas associados ao sistema cardiovascular são dos mais comuns em Portugal, principalmente entre os utentes mais idosos. A administração de injetáveis e vacinas é preferivelmente realizada por uma enfermeira, apesar dos farmacêuticos possuírem formação para o efeito.

9. Preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas

De acordo com a Portaria n.º 594/2004 de 2 de junho, medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico” [24]. Se outrora, a preparação de manipulados constituiu um ponto-chave da farmácia comunitária, atualmente, esta realidade está em declínio, já que a indústria farmacêutica consegue responder a grande parte das necessidades de tratamento dos utentes, no que respeita às especialidades farmacêuticas, nas suas diversas dosagens e formulações. Contudo, continua a ser uma parte integrante e diferenciadora da formação de um farmacêutico, permitindo, através da adaptação a características específicas do utente, preencher falhas não colmatadas pelos medicamentos existentes no mercado. Por isso, ao longo do presente estágio, tive oportunidade de, semanalmente, preparar uma solução oral de captopril 1mg/mL e uma suspensão oral de propranolol (cloridrato) 5mg/mL, ambas com

indicação pediátrica, e esporadicamente, uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação e uma pomada de vaselina salicilada com Dermovate®, sempre sob supervisão de um farmacêutico.

Para a preparação de manipulados é necessário que a farmácia disponha de um laboratório com as condições adequadas (temperatura, humidade, iluminação e ventilação) e com o os documentos e equipamento obrigatório definido pela Deliberação nº 1500/2004 de 07 de dezembro [25]. Os documentos integram o sistema de garantia de qualidade dos manipulados, visando instituir procedimentos gerais e específicos, registar dados referentes às operações de preparação e controlo de qualidade, e aceder ao histórico de cada preparação, desde a matéria-prima à preparação final. Assim, a Farmácia Sant'Ana, retém todos os registos de controlos de calibração dos aparelhos de medida; fichas de preparação do medicamento manipulado, incluindo o registo de todos os passos de preparação e verificação com assinaturas dos responsáveis; arquivos dos boletins de análise de todas as matérias-primas e materiais de embalagem, referindo para cada um, o respetivo fornecedor; fichas de dados de segurança das substâncias; registos de movimentos de matérias-primas e materiais de embalagem; e procedimentos gerais e específicos. Como já referido, é também obrigatório a existência de um exemplar da Farmacopeia Portuguesa e do Formulário Galénico Português

- Todos os medicamentos manipulados preparados na Farmácia Sant'Ana são identificados através de um número de lote que permite a sua rastreabilidade. O processo de preparação rege-se pela respetiva ficha de preparação elaborada com base no Formulário Galénico Português, de acordo com as boas práticas [25]. Deve proceder-se a todas as verificações necessárias para garantir a boa qualidade final do medicamento manipulado, incluindo, no mínimo, a verificação das características organolépticas, definição da forma farmacêutica de acordo com a respetiva monografia da Farmacopeia Portuguesa, e verificação final da massa ou volume de medicamento a dispensar. No final, após registo de todo o processo, o manipulado é acondicionado e rotulado, bem como dada quebra de todas as matérias-primas utilizadas. O regime de cálculo de preços é definido pela Portaria n.º 769/2004, e consta do somatório de três parcelares: os honorários da preparação, o valor das matérias-primas, e o valor dos materiais de embalagem, o qual é multiplicado por 1,3 (margem de lucro de 30%), acrescido do valor do IVA à taxa em vigor de 6%. No que diz respeito ao cálculo dos honorários de manipulação, o valor do fator, definido por F, é alvo de atualização anual [26].

As preparações extemporâneas carecem de uma reconstituição prévia à sua dispensa e consequente toma, por forma a garantir e aumentar a sua estabilidade. Na Farmácia Sant'Ana são preparados, frequentemente, medicamentos de uso pediátrico, nomeadamente o medicamento Clamoxyl 250mg/5mL pó para suspensão oral. Numa fase inicial, deve

promover-se a libertação de eventuais partículas de pó adsorvidas às paredes do recipiente, momento após o qual se deve adicionar água purificada até perfazer o volume preconizado para a preparação, a qual deve ser agitada vigorosamente por forma a concluir o processo.

10. Conferência e faturação do receituário dispensado

A conferência e envio mensal do receituário dispensado, é fulcral numa gestão financeira da farmácia de qualidade, já que a maior parte dos medicamentos dispensados são comparticipados, ou seja, uma parte é paga pelo utente, e a outra paga pelo organismo de comparticipação. Na Farmácia Sant'Ana existe um sistema de verificação tripla que visa reduzir ao máximo a existência de erros:

1. Conferência diária cruzada: o operador não pode ser o mesmo da dispensa, e após comparar a receita com as informações impressas pelo *Sifarma 2000*, no verso da mesma, carimba e data as mesmas.
2. Segunda conferência: efetuada pelo farmacêutico, que verifica e rubrica as receitas, que são separadas por organismos e ordem numérica do lote, sendo que cada um é composto no máximo por trinta receitas.
3. Terceira conferência: efetuada pela DT, no final do mês, onde se procede, com recurso ao *Sifarma 2000*, à impressão dos verbetes de identificação de lote, que são carimbados e anexados ao respetivo lote. Todos os documentos (receitas, verbetes, relação resumo de lotes e fatura), cuja entidade seja o SNS, devem ser enviados, até ao dia 10 do mês seguinte, para a Administração Central do Sistema de Saúde - Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF). Para outros sistemas de comparticipação, os documentos deverão ser enviados para a ANF, que faz a ligação entre a farmácia e as respetivas entidades. Relativamente às receitas desmaterializadas, o *Sifarma 2000* gera um único lote, sem restrição de número de receitas, cuja comunicação à ACSS-CCF é efetuada informaticamente, de forma direta.

Se detetado algum erro, é comunicado à farmácia, que pode corrigi-lo, e incluí-lo no receituário do mês seguinte, ou não, o que se traduzirá em prejuízo, já que a comparticipação não é paga. Como pude verificar durante o meu estágio, nomeadamente no encerramento do mês de Maio, este processo exige muita concentração por parte dos seus operadores, uma vez que estão envolvidos elevados valores monetários de comparticipações, essenciais à subsistência da farmácia.

11. Conclusões

A Farmácia Sant'Ana é uma farmácia de referência pela qualidade, profissionalismo, respeito, ética, transparência e rigor, transversais a todos os serviços prestados, sendo parabenizada por vários utentes e outros profissionais de saúde que a frequentam regularmente. A

oportunidade de realizar estágio na Farmácia Sant'Ana traduziu-se num período de intenso crescimento pessoal e profissional, nomeadamente, através do contato direto com o utente e com uma equipa de trabalho, concedendo-me a liberdade de expandir as minhas capacidades comunicativas, sociais e humanas. Além disso, o presente estágio permitiu-me refletir sobre o passado, presente e futuro da farmácia comunitária. Se no passado esta sofreu uma grande transformação, ao focar a sua atenção no utente, e não na gestão do medicamento, atualmente vê-se confrontada com uma realidade dual, de espaço comercial e de espaço promotor de saúde. A possibilidade de comercialização de MNSRM fora das farmácias, a liberalização da propriedade, e a dinamização do mercado dos genéricos, trouxe uma nova realidade concorrencial ao sector. Contudo os desafios propostos não acabam por aqui, esta terá de se adaptar às necessidades crescentes de uma população envelhecida, à forte aposta no investimento em medicina preventiva, e no desejo crescente dos utentes por estilos de vida saudável e boa aparência. Num sector cada vez mais competitivo e com clientes mais exigentes, cabe ao farmacêutico desafiar-se e inovar, como já o fez no passado, e cada vez apostar mais em gestão de recursos humanos, comunicação e marketing, sempre com o primado do bem-estar do doente.

12. Referências Bibliográficas

1. Decreto-Lei nº 75/2016 de 08 outubro. Diário da República, 1ª Série. Nº214/2016 de 08 de outubro.[Procede à sétima alteração ao Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto, que estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina e revoga o Decreto-Lei nº 241/2009 de 16 de setembro]
2. Portaria nº 277/2012 de 12 de setembro. Diário da República, 1ª Série. Nº177 de 12 de setembro. [Define o horário de funcionamento das farmácias de oficina, regula o procedimento de aprovação e a duração, execução, divulgação e fiscalização das escalas de turno, bem como o valor máximo a cobrar pelas farmácias de turno para a dispensa de medicamentos não prescritos em receita médica do próprio dia ou do dia anterior]
3. Deliberação nº 1502/2014 de 3 de julho. Diário da República, 2ª Serie, Nº145 de 30 de julho de 2014. [Regulamenta as áreas mínimas das farmácias]
4. Conselho Nacional de Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária, Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. 2009.
5. Decreto-Lei nº 307/2007 de 31 de agosto. Diário da República, 1ª Série. Nº168 de 31 de agosto. [No uso da autorização legislativa concedida pela Lei nº 20/2007 de 12 de junho, estabelece o regime jurídico das farmácias de oficina]
6. Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto. Diário da República, 1ª Série. Nº 167 de 30 de agosto. [Estatuto do Medicamento].
7. Decreto-Lei nº 15/93 de 21 de dezembro. Diário da República, 1ª Série. Nº18 de 22 de janeiro. [Revê a legislação do combate à droga, definindo o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas]

8. Lei nº11/2012 de 8 de março. Diário da República, 1ª Série. Nº49 de 8 de março de 2012. [Estabelece as novas regras de prescrição e dispensa de medicamentos, procedendo à sexta alteração ao regime jurídico dos medicamentos de uso humano, aprovado pelo Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto, e à segunda alteração à Lei nº 14/2000 de 8 de agosto]
9. Ordem dos Farmacêuticos. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos. [consultado a 04 de maio de 2017] Disponível em: http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/NORMATIVO/NACIONAL/CodigoDeontologico_OF.pdf.
10. Portaria nº 137-A/2012 de 11 de maio. Diário da República, 1ª Série. Nº 92 de 11 de maio. [Estabelece o regime jurídico a que obedecem as regras de prescrição de medicamentos, os modelos de receita médica e as condições de dispensa de medicamentos, bem como define as obrigações de informação a prestar aos utentes]
11. Despacho nº 2935-B/2016 de 24 de fevereiro. Diário da República, 2ª Série. Nº 39 de 25 de fevereiro. [Estabelece disposições com vista a impulsionar a generalização da receita eletrónica desmaterializada (Receita sem Papel), no Serviço Nacional de Saúde, criando metas concretas para a sua efetivação]
12. Decreto-Lei nº 103/2013 de 26 de julho. Diário da República, 1ª Série, Nº143/2013 de 26 de julho [Procede à terceira alteração ao Decreto-Lei nº 48-A/2010 de 13 de maio, que aprova o regime geral das comparticipações do Estado no preço dos medicamentos, alterando o processo de aprovação e os prazos de definição dos preços de referência]
13. Decreto Regulamentar nº 61/94 de 22 de setembro. Diário da República, 1ª Série, Nº 236 de 12 de outubro. [Estabelece as regras relativas ao controlo do mercado lícito de estupefacientes, substâncias psicotrópicas, precursores e outros produtos químicos suscetíveis de utilização no fabrico de droga, compreendidos nas tabelas I a VI anexas ao Decreto-Lei nº 15/93 de 22 de janeiro (revê a legislação do combate à droga e define o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas)]
14. Deliberação nº 24/CD/2014 de 26 de fevereiro. [Aprova o regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia.]
15. Deliberação nº 1/CD/2015 de 08 de janeiro. [Atualiza o anexo do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia]
16. Deliberação nº 25/CD/2015 de 18 de fevereiro. [Atualiza o anexo do regulamento dos medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia.]
17. Despacho nº 17690/2007 de 23 de julho. Diário da República, 2ª Série. Nº154 de 10 de agosto. [Lista das situações passíveis de automedicação]
18. Decreto-Lei nº 189/2008 de 24 de setembro. Diário da República, 1ª Série. Nº185 de 24 de setembro. [Estabelece o regime jurídico dos produtos cosméticos e de higiene corporal, transpondo para a ordem jurídica nacional as Diretivas nº 2077/53/CE, da Comissão de 29 de agosto, 2007/54/CE, da Comissão de 29 de agosto, 2007/67/CE, da Comissão de 22 de novembro, 2008/14/CE, da Comissão de 15 de fevereiro, e 2008/42/CE, da Comissão de 23 de

abril, que alteram a Diretiva nº 76/768/CE, da Comissão, relativa aos produtos cosméticos, a fim de adaptar os seus anexos II, III e VI ao progresso técnico]

19. Decreto-Lei nº 74/2010 de 21 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº118 de 21 de junho. [Estabelece o regime geral dos géneros alimentícios destinados a alimentação especial, transpondo a Diretiva nº 2009/39/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 06 de maio]

20. Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de julho. Diário da República, 1ª Série. Nº 147 de 28 de junho. [Transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva nº 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares]

21. Decreto-Lei nº 118/2015 de 23 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº 120 de 23 de junho. [Procede à segunda alteração ao Decreto-Lei nº 136/2003 de 28 de junho que transpõe a Diretiva nº 2002/46/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 10 de junho, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes aos suplementos alimentares]

22. Decreto-Lei nº 314/2009 de 28 de outubro. Diário da República, 1ª Série. Nº 209 de 28 de outubro. [Transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva nº 2009/9/CE, da Comissão, de 10 de fevereiro, que altera a Diretiva nº 2001/82/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 06 de novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários, e procede à primeira alteração ao Decreto-Lei nº 148/2008 de 29 de julho]

23. Decreto-Lei nº 145//2009 de 17 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº 115 de 17 de junho. [Estabelece as regras a que devem obedecer a investigação, o fabrico, a comercialização, a entrada em serviço, a vigilância e a publicidade dos dispositivos médicos e respetivos acessórios e transpõe para a ordem jurídica interna a Diretiva nº 2007/47/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 5 de setembro]

24. Portaria nº 594/2004 de 02 de junho. Diário da República, 1ª Série. Nº 129 de 02 de julho. [Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar]

25. Deliberação nº 1500/2004 de 07 de dezembro. Diário da República, 2ª Série. Nº 303 de 29 de dezembro. [Aprova a lista de equipamento mínimo de existência obrigatória para as operações de preparação, acondicionamento e controlo de medicamentos manipulados]

26. Portaria nº 769/2004 de 1 de julho. Diário da República, 1ª Série. Nº 153 de 1 de julho. [Estabelece que o cálculo do preço de venda ao público dos medicamentos manipulados por parte das farmácias é efetuado com base no valor dos honorários da preparação, no valor das matérias-primas e no valor dos materiais de embalagem]

Anexo

Capítulo 1: Investigação - Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona

Anexo 1.1- Medicamentos com formas farmacêuticas semelhantes às gomas orais registados na base de dados Infomed do Infarmed

Anexo 1.2- Formulação e método de preparação de uma fórmula magistral de um *popsicle* de nistatina (10 unidades)

Anexo 1.3- Excipientes da goma para mascar medicamentosa

Anexo 1.4- Vantagens das gomas para mascar medicamentosas em relação às formas mais convencionais

Anexo 1.5- Formulação e método de preparação de pastilhas com base de sacarose

Anexo 1.6- Formulação de pastilhas mole com base de PEG e método de preparação genérico

Anexo 1.7- Formulação e método de preparação de *chewable lozenges*

Anexo 1.8- Composição do comparador comercial “Doctor gummy: Footballs”

Anexo 1.9- Comportamento geral das gomas orais no ensaio de dupla compressão TPA

Anexo 1.10- Ficha de Análise Sensorial: Pré-avaliação da palatibilidade: sabor e textura (sensação na boca)

Anexo 1.11- Ficha de preparação da goma oral de prednisolona

Capítulo 2: Estágio em Farmácia Hospitalar

Anexo 2.1- Fluxograma que preconiza o circuito de distribuição individual diária em dose unitária

Anexo 2.2 - Ordem de colocação do equipamento de proteção individual

Anexo 2.3- Registo dos protocolos de citotóxicos preparados no setor de Farmacotecnia dos SFH do CHCB

Anexo 2.4- Registo das bolsas de NP preparadas por mim no setor de Farmacotecnia dos SFH do CHCB

Anexo 2.5- Bolsas de NP disponíveis no CHCB para prescrição

Anexo 2.6 - Instruções para a preparação das bolsas de NP (A) Smofkabiven® (B) Nutriflex®

Capítulo 3: Estágio em Farmácia Comunitária

Anexo 3.1- Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

Anexo 3.2 - Situações passíveis de automedicação

Anexo 1.1- Medicamentos com formas farmacêuticas semelhantes às gomas orais registrados na base de dados Infomed do Infarmed [23]

Forma farmacêutica	Substância ativa	Dosagem	Estado de autorização	Classificação Farmacoterapêutica
Goma oral	Dimenidrinato	20 mg	Caducado	2.7. Antieméticos e antivertiginoso
Goma para mascar medicamentosa	Nicotina	2/ 4 mg	Autorizado/ Revogado	2.13.3 Medicamentos para tratamento da dependência de drogas
	Nicotina	1 /1,5 /2 /2,5 /4 mg	Autorizado/ Revogado	2.13.3 Medicamentos para tratamento da dependência de drogas
	Dextromorfano	7,33 / 10 mg	Revogado	5.2.1 Antitússicos
	Álcool diclorobenzílico + Amilmetacresol	1.2 + 0.6 mg		
	Benzidamina	3 mg		
	Benzidamina + Cloreto de cetilpiridínio	3 + 1 / 5 + 1 mg		
	Benzocaína + Cloreto de dequalínio	5 + 0,25 mg		
	Carbonato de cálcio	500 mg	Autorizado	
	Erisimo officinalis	10 mg		
	Tetracaína + Cloro-hexidina	0,2 + 3 mg		
	Titotricina			
	Tirotricina + Cloreto de cetilpiridínio + Oxibuprocaína	4+ 1+ 0,2 mg		
	Flurbiprofeno	8,75 mg		
	Pastilha	Cloro-hexidina + Benzocaína	5+ 5/5 +2 mg	
Benzidamina + Benzocaína		3 + 2.5 mg	Autorizado/ Revogado	6.1.1 De aplicação tópica
Iodeto de tibeazónio		5 mg		
Tirotricina + Benzocaína		1,05+ 2,5 /1+ 5 mg		
Bacitracina + Tirotricina		100 U.I. + 1 mg		
Benzocaína + Borato de sódio + Cloreto de potássio		30+ 12+ 15 mg		
Citrato de magnésio + Fosfato de magnésio		66+ 265 mg		
Cloreto de cetilpiridínio		2 mg		
Gramicidina + Cloreto de cetilpiridínio + Álcool diclorobenzílico + Benzocaína		0,3 + 2 + 2 + 2 mg	Revogado	
Mentol + Ácido ascórbico + Ácido cítrico		(0.64 + 2.5 + 8.7) mg/g		
Tirotricina + Cloreto de cetilpiridínio + Oxibuprocaína		1 + 1 + 0,2 mg		
Tirotricina + Cloreto de dequalínio + Benzocaína + Ácido ascórbico		1 + 0,2 + 2 + 50 mg		

	Hidrotalcite	500 mg		6.2.1 Antiácidos
	Famotidina	20 /40 mg		6.2.2.2 Antagonistas dos receptores H2
	Picossulfato de sódio	5 mg	Autorizado	6.3.2.1.2 Laxantes de contato
	Dextromorfano	10,5 mg	Autorizado	5.2.1 Antitússicos
Pastilha mole	Ambroxol	15 mg		5.2.2 Expectorantes
	Nicotina	4 /4 mg	Revogado	2.13.3 Medicamentos para tratamento da dependência de drogas

Anexo 1.2- Formulação e método de preparação de uma fórmula magistral de um *popsicle* de nistatina (10 unidades) [25]

Formulação de um popsicle de nistatina (10 unidades)

Excipiente	Quantidade
Nistatina	2000000 unidades
Solução de sorbitol 70% USP	10 mL
Xarope Simples NF	30 mL
Aroma de cereja concentrado	qb
Água purificada	qb 100mL

Preparação de um popsicle de nistatina (10 unidades)

1. Pesar/medir todos os compostos;
2. Num almofariz de vidro, colocar a nistatina e o sobitol, e misturar;
3. Juntar o xarope simples, o aroma e a água purificada, e mexer bem;
4. Passar o conteúdo para uma proveta graduada e adicionar água purificada até perfazer os 100mL. Misturar bem com a ajuda de uma vareta e medir;
5. Misturar bem com a ajuda de uma vareta e de seguida meça o pH;
6. Usar uma seringa de 10mL para medir 10mL da solução e colocar cada porção num recipiente adequado;
7. Colocar no congelador por 1-2h até os popsicles apresentarem uma textura semi-sólida;
8. Inserir neste momento um aplicador em cada popsicle e deixar congelar completamente;
9. Retirar cada popsicle e envolver num invólucro;
10. Por último, armazenar num saco de plástico com fecho ou numa caixa de cartão e guardar em recipiente opaco ou âmbar e apertado;
11. Rotular e dispensar.

Anexo 1.3- Excipientes da goma para mascar medicamentosa [26,28-30]

Tipo de excipiente	Função	Percentagem (%m/m)	Exemplo
Porção insolúvel em água: Base de goma			
Elastômeros (origem natural ou sintética)	Proporcionam elasticidade e coesividade	15-45%	Natural: latex Sintéticos: polisobutileno, isobutileno, isopreno, estireno
Plastificantes elastoméricos emolientes (resina/borracha/gordura)	Modificam a textura e atuam como agentes ligantes.	15%	Ésteres glicéricos
Diluyente/ modificador de textura	Modificam a textura.	Até 50%	Carbonato de cálcio e magnésio, silicatos talco, polímeros de celulose
Porção solúvel em água			
Edulcorante (origem natural ou sintética, com ou sem açúcar)	Confere sabor doce. Também	30-60%	Com açúcar: sacarose, dextrose, maltose, frutose, xarope de milho. Sem açúcar: sorbitol, manitol, xilitol, maltitol. Sintético: aspartamo
Aromatizante	Confere sabor agradável não doce.	0,01-1%	Óleos essenciais, aromatizantes sintéticos ou mistura, nomeadamente essências de frutos
Emulsionante	Dispersa os compostos imiscíveis e promove a absorção de saliva na goma durante a mastigação	15-45%	Acetato mono-, di-, tri-esteárico
Plastificante (naturais ou sintéticos)	Modificam a textura e regulam a coesividade.	0,5-15%	Glicerina, lecitina, sorbitol, xarope de milho, óleo de coco, ácidos gordos (palmítico, esteárico)
Agente anticaking	Previne a aglomeração.	0,5-2%	Dióxido de silicone precipitado, dióxido de carbono sólido
Antiadesivo	Evita que a base de goma adira à dentição.	0,2-0,6%	Celulose e proteínas vegetais
Corante	Confere cor.	0,1%	Corantes alimentares
Antioxidante	Previne a oxidação.	0,02%	Ácido ascórbico e tocoferol

Anexo 1.4- Vantagens das gomas para mascar medicamentosas em relação às formas mais convencionais [27,31-35]

Vantagens das gomas para mascar medicamentosas em relação às formas mais convencionais:

1. Possuem um início de ação rápido, pois a substância ativa é libertada de forma mais uniforme e cobre uma maior área de absorção na cavidade bucal. (Estudos clínicos indicam que a aspirina, o dimenidrinato e a cafeína exibem uma absorção mais rápida através das gomas para mascar do que dos comprimidos) [34]
2. Podem superar o metabolismo hepático de primeira passagem se o fármaco é absorvido pela mucosa bucal e, assim, melhorar a biodisponibilidade
3. Têm sabor agradável, que pode ser adaptado às preferências do doente, através de diferentes aromatizantes, e que poderá prologar o tempo que a quantidade de fármaco permanece na cavidade oral para induzir um efeito específico.
4. A administração fácil, simples e discreta. É excelente para a auto-medicação, uma vez que se destina a ser mascado sem deglutição, não requerendo água para engolir. A sua administração pode ser realizada em qualquer lugar e discretamente sem água de forma eficiente, aumentando a adesão à terapêutica.
5. São adequadas à libertação prolongada para se obter um nível constante no interior da cavidade bucal ou garganta. (maior tempo de residência na mucosa oral)
6. Grande aceitabilidade por parte das crianças, doentes adultos e idosos que acham difícil a ingestão de comprimidos ou que não têm capacidade de deglutição. É preferido pelas crianças aos comprimidos ou líquidos mas também tem grande aceitabilidade por várias culturas, já que pessoas de todas as culturas mascam pastilhas elásticas e gomas. [17]
7. Os doentes sofrem menos de efeitos colaterais gastrointestinais, já que não atinge o estômago, pelo menos intencionalmente, já que não se destina à deglutição.
8. Efeito sistémico ou efeito local.
9. Contraria o efeito na boca seca (xerostomia), já que aumenta a secreção de saliva, que possui capacidade tampão que pode reduzir a acidez do fluido gástrico. Além disso, alguns excipientes, como o sorbitol, têm efeito emoliente nos tecidos inflamados, resultante da irritação por tosse e dor de garganta.
10. O carácter distintivo do produto numa perspectiva de marketing, nomeadamente pelo seu aspeto atraente.
11. Melhora o foco e concentração, especialmente em idosos. Estimula o estado de alerta através do aumento do fluxo sanguíneo para o cérebro, melhora o desempenho no trabalho e função cognitiva e fornece um nível de alívio do stress. [35]
12. Preparação simples e fácil por farmacêuticos com uma quantidade mínima de equipamento e tempo, ficando pronta para uso.
13. As gomas para mascar medicamentosas não devem ser engolidas podendo ser removidas do local de aplicação sem recorrer a meios invasivos. Assim, o tratamento pode, se necessário, ser rescindido a qualquer momento

Anexo 1.5- Formulação e método de preparação de pastilhas com base de sacarose [18]

Formulação de pastilha com base de sacarose

<u>Excipiente</u>	<u>Quantidade</u>
Açúcar em pó	42 g
Substância ativa	qb
Água purificada	24 mL
Xarope de milho	16 mL
Aroma de menta	1,2 mL
Corante	qb

Método de preparação da pastilha com base de sacarose

1. Pesar e/ou medir todos os compostos;
2. Combinar a sacarose, o xarope de milho e a água num copo e mexer até ficar bem misturado;
3. Tapar a mistura e colocar a aquecer a altas temperaturas até a mistura começar a ferver. Deixar a ferver durante 2 minutos;
4. Destapar e retirar do calor quando o termómetro apostar 141°C. Não mexer a mistura até a temperatura descer aos 129°C;
5. Rapidamente, adicionar o princípio ativo, o aroma e o corante e de seguida mexer até estar bem misturado;
6. Usar um óleo vegetal para revestir o molde;
7. Verter o material fundido para os moldes e deixar arrefecer;
8. Embalar e rotular.

Anexo 1.6- Formulação de pastilhas mole com base de PEG e método de preparação genérico [18][25]

Formulação de pastilha mole com base de PEG		Formulação de pastilha mole com base de PEG e agentes de suspensão	
<u>Excipiente</u>	<u>Quantidade</u>	<u>Excipiente</u>	<u>Quantidade</u>
PEG 1000	10 g	PEG 1000	34,5 g
Substância ativa	qb	Substância ativa	qb
Sacarina sódica	20 pacotes	Sílica gel	0,37 g
Aroma de menta	0,1 mL	Acácia	0,61 g
Corante	2 gotas	Aroma	5 gotas

Preparação genérica de pastilha mole

1. Pesar/medir todos os compostos;
2. Pulverizar os pós e misturá-los por diluição geométrica;
3. Aquecer a base em banho-maria a temperatura adequada, no caso do chocolate, adicionar à base;
4. Mexer o conteúdo até derreter;
5. Juntar a mistura de pós até estar uniformemente disperso;
6. Adicionar o aroma e/ou corante se necessário;
7. Verter para molde apropriado e deixar arrefecer;
8. Embalar e rotular.

Anexo 1.7- Formulação e método de preparação de *chewable lozenges* [18]

Formulação de chewable lozenges	
Excipientes	Quantidade
Parte 1 - Base de gelatina	
Glicerina	43,4g
Gelatina	155mL
Água purificada	21,6mL
Metilparabeno*	0,44
Parte 2- Produto	
Base gelatina	26,60g
Bentonite	0,5g
Aspartamo	0,55g
Acácia/ Goma arábica em pó	0,5g
Ácido Cítrico	0,70g
Aroma	10-12 gotas
Substância Ativa	qb

Preparação de chewable lozenges com base de gelatina

Parte 1

1. Pesar e/ou medir todos os ingredientes;
2. Aquecer o sistema de banho-maria até começar a ferver;
3. Num copo colocar água purificada, a glicerina (e o metilparabeno, se aplicável) e mexer durante 5 minutos em banho-maria;
4. Lentamente, juntar a gelatina durante 3 minutos até estar bem misturada e sem grumos;
5. Continuar em banho-maria por 45 minutos;
6. Retirar do calor e deixar arrefecer

Parte 2

7. Misturar a bentonite, aspártamo, acácia em pó, ácido cítrico mono-hidratado e o princípio ativo;
8. Aquecer a base de gelatina até estar totalmente fluida,
9. Juntar a mistura de pós na base de gelatina até estarem totalmente dispersos;
10. Por último, adicionar o aroma e misturar;
11. Verter para o molde e deixar arrefecer;
12. Embalar e rotular.

Anexo 1.8- Composição do comparador comercial “Doctor gummy: Footballs”

FOOTBALLS
GOMAS | GUMMIES

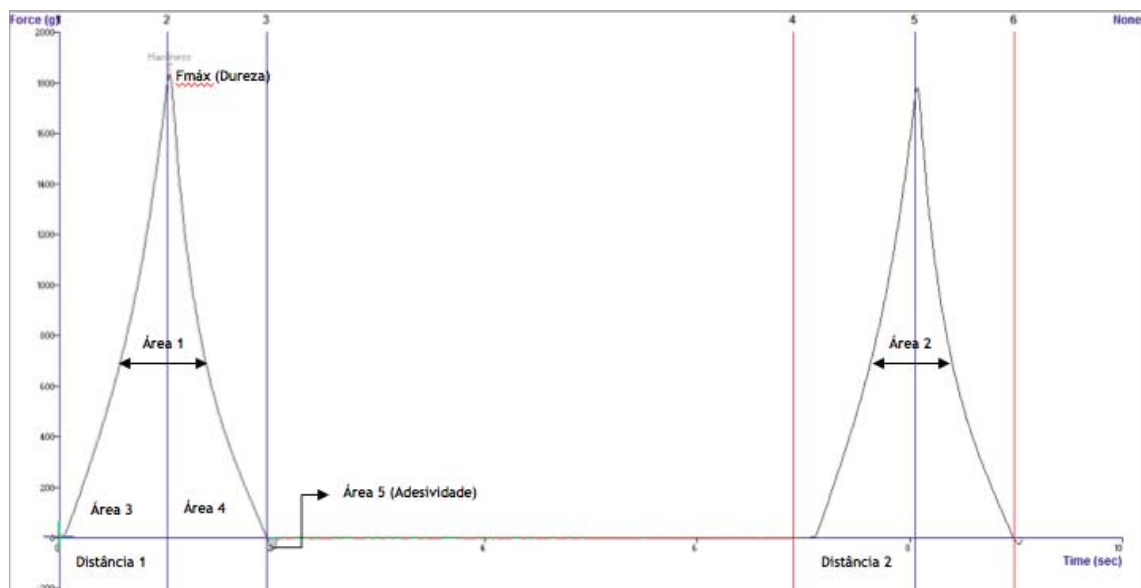
Contém edulcorantes: stevia (glicosídeos de esteviol) e maltitol.
Contains sweeteners: stevia (steviol glycosides) and maltitol.

(PT) Ingredientes: Edulcorantes naturais: Poliól (Xarope de maltitol) e Stevia (glicosídeos de esteviol), Gelatina Suína, Acidificante: ácido cítrico, Concentrado de sumos de fruta (20%), Acerola em pó, Aromas naturais, Corantes naturais: urtiga, extrato de espinafre, extrato de curcuma, groselha, cenoura, abóbora e concentrado de maçã, Óleo vegetal: óleo de coco, Revestimento: cera de abelha e carnaúba. **Um consumo excessivo pode causar efeitos laxantes.** **(EN) Ingredients:** Natural sweeteners: Polyol (Maltitol syrup) and Stevia (steviol glycosides), Porcine gelatin, Acidulant: citric acid, Fruit juice concentrate (20%), Acerola powder, Natural flavorings: Natural colorants: nettles, spinach extract, turmeric extract, currant, carrot, pumpkin and apple concentrate, Vegetable oil: Coconut oil, Coating: beeswax and carnauba. **Excessive consumption may cause laxative effects.**

***Vitamina C:** cada 50g de Gomas fornecem 60% da dose diária de Vit. C.
Doses de referência para um adulto médio (8400 kJ/2000 kcal).
****10x mais fruta:** quando comparado com a referência de gomas mais vendida

INFORMAÇÃO NUTRICIONAL NUTRITIONAL INFORMATION 100G	
Valor Energético / Energetic Value	221 kcal / 887 KJ
Proteína / Protein	6,1g
Hidratos de carbono / Carbohydrates	75g
Açúcares / Sugars	0g
Polióis / Polyols	75g
Amido / Starch	0g
Lípidos / Fat	0,1g
Saturados / Saturates	0,1g
Fibras / Fibers	0g
Sal / Salt	0g

Anexo 1.9- Comportamento geral das gomas orais no ensaio de dupla compressão TPA



Anexo 1.10- Ficha de Análise Sensorial: Pré-avaliação da palatibilidade: sabor e textura (sensação na boca)

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

“Desenvolvimento de formulações de gomas orais de prednisolona”

Ficha de Análise Sensorial: Pré-avaliação da palatibilidade: sabor e textura (sensação na boca)

Instruções

Proceda à prova da formulação da seguinte forma: - Mastigue a formulação e depois deite-a fora, não deve engolir a preparação. *(É recomendado que não ingira bebidas exceto água que possam afetar as papilas gustativas, pelo menos, 30 minutos antes da prova da formulação.)*

Após a prova, atribua um valor da escala hedónica de 5 pontos a cada preparação através da ficha de análise sensorial:

1 - Não gosto nada (detesto) 2 - Não gosto muito 3 - Não gosto nem desgosto 4 - Gosto moderadamente (mais ou menos) 5 - Gosto muito

a) Análise quanto ao **sabor**

Formulação	1	2	3	4	5
9A					

b) Análise quanto à **sensação na boca**

Formulação	1	2	3	4	5
9A					

c) Análise quanto à **sensação após rejeição**

Formulação	1	2	3	4	5
9A					

Anexo 1.11- Ficha de preparação da goma oral de prednisolona

GOMAS ORAIS DE PREDNISOLONA

HORMONAS E MEDICAMENTOS USADOS NO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ENDÓCRINAS

GOMAS ORAIS DE PREDNISOLONA

FICHA DE PREPARAÇÃO

Forma Farmacêutica: Goma oral

Data de preparação: ____/____/____

Número de Lota: ____/____

Quantidade a preparar: _____

Antes de iniciar a preparação da Goma Oral de Prednisolona:

- 1) Verifique que a área laboratorial está limpa e desocupada;
- 2) Verifique se dispõe de todos os materiais laboratoriais, equipamentos e matérias-primas;
- 3) Proceda à preparação da Goma Oral de Prednisolona, respeitando as Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados.

Materiais e Equipamento

Material de laboratório:	Espátulas de pesagem; varetas de vidro; 1 copo de precipitação; 1 cápsula de porcelana; 1 pipeta de 100 ml; pompete; almofariz e pilão; micropipeta de 1000 µl; dispensador <i>repette</i> e respetiva seringa; termómetro; molde da goma.
Equipamento:	Balança analítica; agitador em hélice; banho termostaticado.

1 Aviamento de materiais para a Goma oral

Matéria-prima	Nº Lote	Origem (Fornecedor)	Farmacopeia (Bol. Análise)	Quantidade para 100 ml	Quantidade Para ____ ml	Operador
Prednisolona	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Sorbitol	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Gelatina	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Goma xantana	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Aromatizante	_____	_____	_____	_____	_____	_____
Água purificada	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Rubrica do Operador: _____

Materiais	Nº Lote	Origem (Fornecedor)	Capacidade	Nº	Operador
Boião	_____	_____	_____	_____	_____
Molde da goma	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____	_____

Rubrica do Operador: _____

2. Técnica de preparação

PREPARAÇÃO DA GOMA ORAL

- Pesar os excipientes a incorporar em cada formulação.
- Aquecer o banho termostatzado a 80°C.
- Num copo de precipitação adicionar a goma xantana/goma arábica à água purificada, fortemente agitada, sob a forma de chuva, recorrendo a um agitador em hélice ou, em alternativa a agitação manual, até que esteja completamente dispersa e livre de grumos. Verter para uma cápsula de porcelana, e colocar a aquecer no banho durante 1 minuto. (Quando não há adição de gomas o primeiro excipiente a ser adicionado à água é o sorbitol (ou no caso da formulação 1A a glicerina), numa cápsula de porcelana, agitando com uma vareta de vidro, que posteriormente também deverá ser colocada no banho).
- Adicionar o sorbitol à cápsula de porcelana no banho termostatzado, agitando com uma vareta de vidro, até que a preparação esteja homogénea.
- Ao longo de um período de 3 minutos, adicionar lentamente a gelatina à cápsula de porcelana, no banho termostatzado, com o auxílio de uma vareta de vidro, agitando até que esteja completamente dispersa e livre de grumos. Minimizar os movimentos para evitar o excesso de formação de bolhas de ar.
- Continuar o aquecimento por 20 minutos.
- Pulverizar os comprimidos de prednisolona recorrendo a um almofariz e pilão de porcelana.
- Diminuir a temperatura da preparação para 40°C (controlar com um termómetro) e adicionar o pó contendo prednisolona.
- Adicionar o aromatizante e agitar até desaparecerem as bolhas de ar.
- Verter a goma oral fundida para os moldes (previamente calibrados ou, na sua impossibilidade, verter um volume rigoroso de formulação com uma pipeta repetidora ou uma seringa, que corresponda à massa desejada).
- Deixar arrefecer e solidificar
- Retirar as gomas orais formadas dos moldes.

Rubrica do Operador: _____

3. Verificação da Goma oral

Ensaio	Especificação	Resultados	
		Conforme	Não Conforme
Cor	Amarela	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Odor	Caraterístico a banana/cereja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sabor	Doce a banana/cereja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aspetto	Transparente e Homogéneo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Forma farmacêutica	Conforme a monografia da FP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quantidade	_____ ±5%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Rubrica do Operador: _____

Aprovado Rejeitado

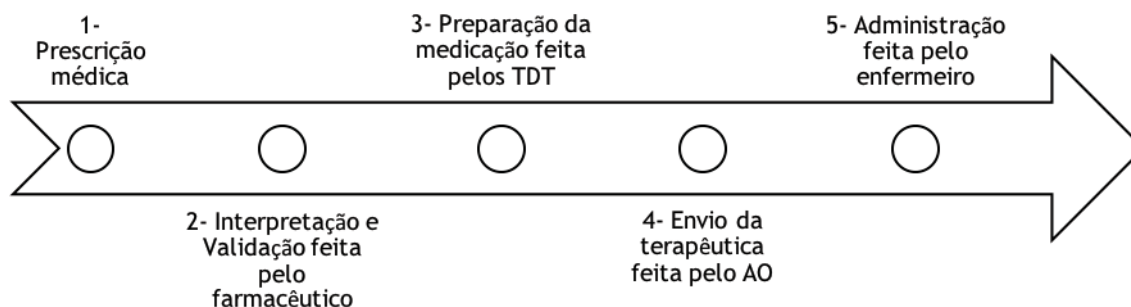
4. Acondicionamento e rotulagem da Goma Oral

Embalagem	
1	Acondicionar em boião próprio para armazenamento de manipulados, devidamente rotulado.

Rubrica do Operador: _____

2/3

Anexo 2.1- Fluxograma que preconiza o circuito de distribuição individual diária em dose unitária



(2) Interpretação e Validação:

- Deteta e previne possíveis duplicações, doses, posologias ou vias de administração incorretas ou incoerentes, alergias, bem como interações medicamentosas, incompatibilidades de reconstituição.
- Avalia o cumprimento de Guia Farmacoterapêutico do CHCB: controla a prescrição de antibióticos que necessitam de autorização prévia por serem considerados antibióticos de última linha;
- Realiza os cálculos relativos às perfusões: análise da velocidade de perfusão e da dose e conversão em número de ampolas a enviar ao serviço requerente; avaliar a estabilidade das ampolas durante as 24 horas de perfusão;
- Retira medicamentos que são entregues por dose unitária para os inserir em sistema de distribuição tradicional (ex.soros)
- Esclarece dúvidas com o médico responsável pela prescrição.

(3) Preparação:

- Os medicamentos são organizados em gavetas individuais identificadas com o nome do doente, número da cama e o respetivo serviço onde se encontra internado;
- Medicamentos com dimensões que não permitam o seu armazenamento nas gavetas são guardados em caixas próprias. Estes são dispensados com a identificação através de etiquetas com os mesmos dados utilizados na identificação das gavetas;
- Medicamentos termolábeis são conservados no sistema de frio presente na sala de preparação das gavetas até ao seu envio para os SC.
- As gavetas são devidamente conferidas pelo farmacêutico, de forma a garantir que não existem quaisquer erros (medicamento, dosagem, posologia)
- As não conformidades detetadas são registadas para que sejam posteriormente analisadas pelo setor da qualidade.

Anexo 2.2 - Ordem de colocação do equipamento de proteção individual



Anexo 2.3- Registo dos protocolos de citotóxicos preparados no setor de Farmacotecnia dos SFH do CHCB

	Diagnóstico	Protocolo	Periódicidade	Pré-medicação	Fármacos
Hematologia	Macroglobulinemia de Waldenstrom	DRC		Clemastina 2mg Dexametasona 25 mg	Rituximab (375 mg/m ²) Ciclofosfamida (300mg/m ²) Ciclofosfamida (300 mg/m ²) Bortezomib (1,3 mg/m ²) Dexametasona (40 mg)
	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	CYBORD (Ciclos 1-2)	28 dias		Ciclofosfamida (300 mg/m ²) Bortezomib (1,3 mg/m ²) Dexametasona (50 mg)
		CYBORD (Ciclos 3-4)	28 dias		Ciclofosfamida (300 mg/m ²) Bortezomib (1,3 mg/m ²) Dexametasona (50 mg)
	Linfoma não-Hodgkin	VMP (1x/semana)	42 dias		Bortezomib (1,3 mg/m ²) Melfalano (9mg/m ²) Prednisolona (60 mg/m ²) Rituximab (378 mg/m ²) Ciclofosfamida (750 mg/m ²)
		RCEOP			Paracetamol 1000mg amp Clemastina 2 mg cp Metilprednisolona 125mg amp Ondasetrom 8mg amp
	Síndrome mielodisplásico	Azacitidina	28 dias	Ondasetrom 8mg cp	Azacitidina (75 mg/m ²)
Pneumologia	Adenocarcinoma do pulmão - estadio IV	Nivolumab		Megestrol 160mg cp Dexametasona 10mg amp	Nivolumab (3xPeso) Pemetrexedo (500mg/m ²) Dexametasona 4mg cp
		Pemetrexedo	21 dias	Ondasetrom 8mg amp	
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Pemetrexedo / Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10mg amp Ondasetrom 8mg amp	Pemetrexedo (500mg/m ²) Carboplatina (5 AUC) Prednisolona (20mg) Cianocobalamina (1mg/ml)
		Vinorelbina metronómica		Ondasetrom 8mg cp	Vinorelbina (40mg) caps
		Vinorelbina oral (60 mg/m ²)	21 dias	Ondasetrom 8mg cp	Vinorelbina (60 mg/m ²)
		Vinorelbina metronómica		Ondasetrom 8mg cp	Vinorelbina (50mg) caps
	Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10mg	Pemetrexedo (500 mg/m ²)	

			dias	<i>amp</i>	Prednisolona 20mg cp
				Ondasetrom 8mg	
				<i>amp</i>	
		Pemetrexedo	21	Dexametasona 10mg	Pemetrexedo (500mg/m ²)
		/	dias	<i>amp</i>	Carboplatina (5 AUC)
		Carboplatina		Ondasetrom 8mg	Prednisolona (20mg)
				<i>amp</i>	Cianocobalamina (1mg/ml)
	Carcinoma epidermoide do pulmão	Carboplatina	21	Dexametasona 10mg	
		/	dias	<i>amp</i>	Carboplatina (5 AUC)
		Vinorelbina		Ondasetrom 8mg	Vinorelbina (60 mg/m ²)
		oral		<i>amp</i>	
Quimioterapia	Neoplasia da Bexiga	Vinflunina		Dexametasona 10mg	
				<i>amp</i>	Vinflunina (320 mg/m ²)
				Metoclopramida 10mg	
				<i>amp</i>	
				Clemastina 2mg	Cetuximab (400 mg/m ²)
				<i>amp</i>	dose de carga
				Dexametasona 10mg	Cetuximab (250 mg/m ²)
				<i>amp</i>	Irinotecano (180 mg/m ²)
		Cetuximab /Folfiri Na	14	Ondasetrom 8mg	Levofolinato disódico (200 mg/m ²)
			dias	<i>amp</i>	
			Atropina 0,25mg	Fluorouracilo (400 mg/m ²)	
			<i>amp</i>	Fluorouracilo (2400 mg/m ²) - Infusão	
	Neoplasia do Cólon	Folfiri Na	14	Dexametasona 10mg	Fluorouracilo 400 mg/m ²)
			dias	<i>amp</i>	Irinotecano (180 mg/m ²)
				Ondasetrom 8mg	Levofolinato disódico (200 mg/m ²)
				<i>amp</i>	
				Atropina 0,25 <i>amp</i>	
		Folfox 4 Na	14	Dexametasona 10mg	Oxiplatina (100 mg/m ²)
			dias	<i>amp</i>	Levofolinato disódico (200 mg/m ²)
				Ondasetrom 8mg	Fluorouracilo Bólus (400 mg/m ²)
				<i>amp</i>	Fluorouracilo (1200 mg/m ²)
	Neoplasia da mama	Vinorelbina oral (60 mg/m ²) mama	21	Ondasetrom 8mg	Vinorelbina (60 mg/m ²)
			dias	<i>cp</i>	
	Neoplasia da mama	Vinorelbina oral/ Capecitabina	21	Ondasetrom 8mg	Vinorelbina (60 mg/m ²)
			dias	<i>cp</i>	Capecitabina (500mg) cp
					Epoetina alfa 30000 U.I./0,75 ml
	Neoplasia do reto metastizada	Cetuximab/ Folfiri Na	14	Clemastina 2mg	Cetuximab (400 mg/m ²)
			dias	<i>amp</i>	dose de carga
				Dexametasona 10mg	Cetuximab (250 mg/m ²)
				<i>amp</i>	Irinotecano (180 mg/m ²)
				Ondasetrom 8mg	Levofolinato disódico (200 mg/m ²)
				<i>amp</i>	
				Atropina 0,25mg	Fluorouracilo (400 mg/m ²)
				<i>amp</i>	Fluorouracilo (2400 mg/m ²) - Infusão
Reumatologia	Artrite Reumatóide	Metotrexato			Metotrexato 15/20/25mg
Urologia	Neoplasia de comportamento incerto da bexiga	Mitomicina-C	28		Mitomicina (40 mg)
	Neoplasia maligna da bexiga	Imuno BCG			Bacilo Calmette-Guerin (1 U.)
	Tumor vesical de comportamento incerto	Mitomicina-C	28		Mitomicina (40 mg)

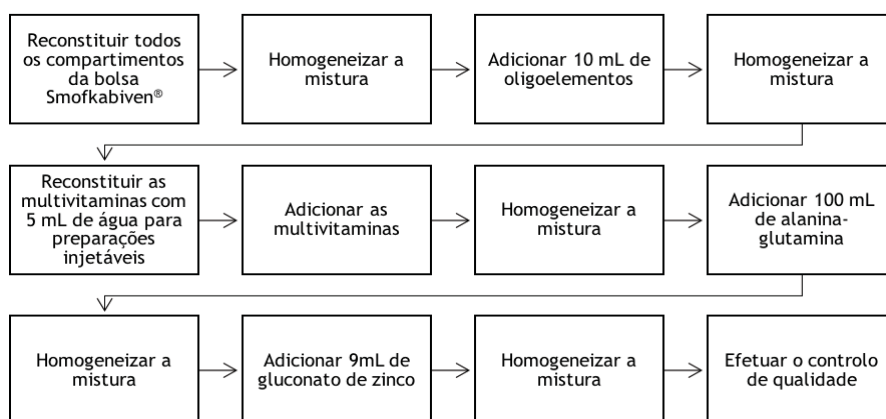
Anexo 2.4- Registo das bolsas de NP preparadas por mim no setor de Farmacotecnia dos SFH do CHCB

Nome Comercial	Quantidade	Designação	Aditivação	Veia de Administração
Nutriflex Omega S	6	A.A. 8g/L N + Glucose 144g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1250mL	Oligoelementos 10mL Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5mL	Central
Nutriflex Omega S	6	A.A. 8g/L N + Glucose 144g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1250mL	Oligoelementos 10mL Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5mL Alanina-Glutamina 100 mL	Central
Nutriflex Omega S	3	A.A. 8g/L N + Glucose 144g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1250mL	Oligoelementos 10mL Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5mL Alanina-Glutamina 100 mL Gluconato de zinco 9mL	Central
Smofkabiven Central	1	A.A. 8g/L N + Glucose 127g/L + Lípidos 38g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1477mL	Oligoelementos 10mL Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5mL	Central
Smofkabiven Central	10	A.A. 8g/L N + Glucose 127g/L + Lípidos 38g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1477mL	Oligoelementos 10mL Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5mL Alanina-Glutamina 100 mL	Central
Smofkabiven Central	5	A.A. 8g/L N + Glucose 127g/L + Lípidos 38g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1477mL	Oligoelementos 10mL Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5mL Alanina-Glutamina 100 mL Gluconato de zinco 9mL	Central
Smofkabiven Peripheral	6	A.A. 5,1g/L N + Glucose 71g/L + Lípidos 28g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1206mL	Sem aditivos	Periférica
Smofkabiven Peripheral	10	A.A. 5,1g/L N + Glucose 71g/L + Lípidos 28g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1206mL	Oligoelementos 10mL Multivitaminas hidro e lipossolúveis 5mL	Periférica

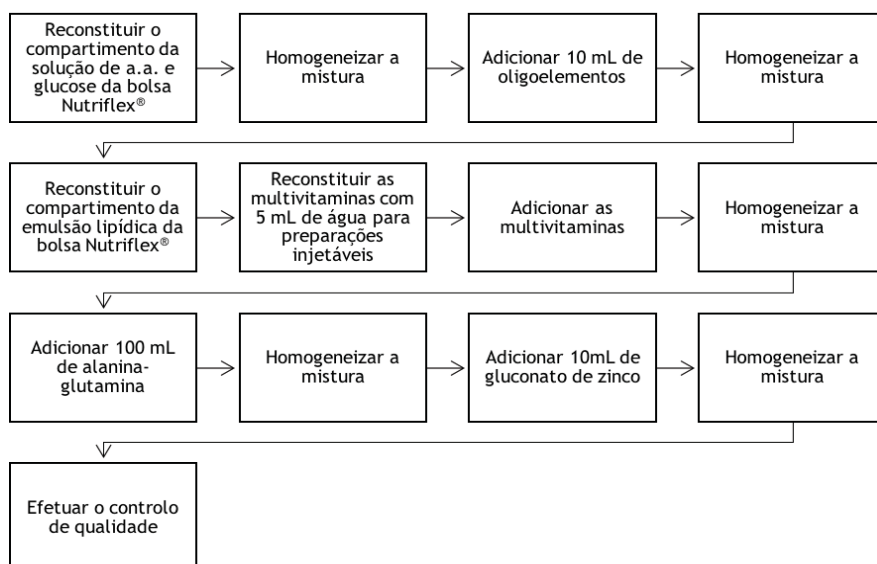
Anexo 2.5- Bolsas de NP disponíveis no CHCB para prescrição

Nome Comercial	Designação	Volume (ml)	Veia de Administração	Aporte Calórico (kcal)
Smofkabiven Peripheral®	A.A. 5,1g/L N + Glucose 71g/L + Lípidos 28g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1206mL	1206	Central ou Periférica	800
Nutriflex Omega S®	A.A. 8g/L N + Glucose 144g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1250mL	1250	Central	1475
Nutriflex Omega S®	A.A. 8g/L N + Glucose 144g/L + Lípidos 40g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1875mL	1875	Central	2215
Smofkabiven Central®	A.A. 8g/L N + Glucose 127g/L + Lípidos 38g/L + Eletrólitos Emul Inj Fr 1477mL	1477	Central	1600

Anexo 2.6 - Instruções para a preparação das bolsas de NP (A) Smofkabiven® (B) Nutriflex®



(A)



(B)

Anexo 3.1- Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia

Substâncias Ativas	Indicações Terapêuticas
Paracetamol+Codeína+Buclizida (500 mg+8 mg +6,25 mg) para administração oral	Tratamento profilático e sintomático de enxaquecas, incluindo crises de cefaleias, náuseas e vômitos
Cianocobalamina (1 mg) para administração oral	Prevenção e tratamento de estados carenciais de vitamina B12
Ácido salicílico + Fluorouracilo (100 mg/mL + 5 mg/mL) para uso externo	Verrugas vulgares, verrugas juvenis planas, verrugas plantares. Verrugas seborreicas
Lidocaína + Prilocaína (25 mg/g + 25 mg/g) para uso externo	Anestesia tópica
Amorolfina (50 mg/mL) para uso cutâneo	Onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores
Ibuprofeno (400 mg) para administração oral	Dores de intensidade ligeira a moderada (dor reumática e muscular, dores nas costas, nevralgia, enxaqueca, dor de cabeça, dor de dentes, dores menstruais), febre e sintomas de constipação e gripe
Hidrocortisona para uso externo	Dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto
Pancreatina para administração oral	Tratamento da Insuficiência Pancreática Exócrina(quando existe diagnóstico prévio)
Macrogol e outras associações para administração oral	Lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia
Ácido fúrico (20 mg/g) para uso externo	Infecção localizada da pele causada por microrganismos sensíveis ao ácido fúrico

Anexo 3.2 - Situações passíveis de automedicação

Sistema	Patologias
Digestivo	Diarreia; Hemorróidas (diagnóstico confirmado); Pirose, enfartamento, flatulência; Obstipação; Vômitos, enjoo de movimento; Higiene oral e da orofaringe; Estomatites (excluindo graves) e gengivites; Odontalgias; Profilaxia da cárie dentária; Candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio; <u>Modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral; Estomatite aftosa.</u>
Respiratório	Sintomatologia associada a estados gripais e constipações; Odinofagia, faringite (excluindo amigdalite); Rinorreia e congestão nasal; Tosse e rouquidão; Tratamento sintomático da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio: Adjuvante mucolítico do tratamento antibacteriano das infecções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica; Prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal).
Cutâneo	Queimaduras de 1º grau, incluindo solares; Verrugas ; Acne ligeiro a moderado ; Desinfecção e higiene da pele e mucosas; Micoses interdigitais; Ectoparasitoses ; Picadas de insetos; Pitiríase capitis (caspa); Herpes labial; Feridas superficiais; Dermatite da fralda; Seborreia; Alopecia; Calos e calosidades; Frieiras; Tratamento da pitiríase versicolor; Candidíase balânica; Anestesia tópica em mucosas e pele, nomeadamente mucosa oral e retal; Tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
Nervoso/psique	Cefaleias ligeiras a moderadas; Tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação destas substâncias; Enxaquecas com diagnóstico médico prévio; <u>Ansiedade ligeira temporária; Dificuldade temporária em adormecer</u>
Muscular/ósseo	Dores musculares ligeiras a moderadas; Contusões; Dores pós-traumáticas; Dores reumáticas ligeiras a moderadas (osteoartrose/osteoartrite); Tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosas), bursites, tendinites
Geral	Febre (menos de 3 dias); Estados de astenia de causa identificada; Prevenção de avitaminoses
Ocular	Hiposecreção conjuntival, irritação ocular de duração inferior a 3 dias; Tratamento preventivo da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio; Tratamento sintomático da conjuntivite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio
Ginecológico	Dismenorreia primária; Contraceção de emergência; Métodos contraceptivos de barreira e químicos; Higiene vaginal; Modificação dos termos de higiene vaginal por desinfecção vaginal; Candidíase vaginal recorrente com diagnóstico médico prévio.; Terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhado de queixas vaginais bem como disparência, secura e prurido
Vascular	Síndrome varicose - terapêutica tópica adjuvante; Tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica com descrição de sintomatologia