

**Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil)
ftalato e metilparabeno em astrócitos
corticais**
**Experiência profissionalizante na vertente de
Investigação, Farmácia Hospitalar e Farmácia
Comunitária**

Joana Neto Soares

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

Orientador: Prof. Doutora Graça Maria Fernandes Baltazar

junho de 2021

Para ser grande, sê inteiro: nada

Teu exagera ou exclui.

Sê todo em cada coisa. Põe quanto és

No mínimo que fazes.

Assim em cada lago a lua toda

Brilha, porque alta vive.”

Ricardo Reis, *Odes*. Heterónimo de Fernando Pessoa.

Agradecimentos

Já o provérbio africano o dizia e está longe de estar errado: “Se queres ir depressa, vai sozinho. Se queres ir longe, leva companhia.” E assim o fiz ao longo desta jornada, por isso, ao chegar à meta da mesma, dedico-me agora aos que fizeram parte dela.

Em primeiro lugar, faço questão de agradecer à Professora Doutora Graça Baltazar, minha orientadora nesta dissertação de mestrado, por ter aceitado fazer este caminho lado a lado comigo e por ser para mim uma referência exímia de profissionalismo e perseverança ao longo de todo o meu percurso académico.

Dirijo um obrigado ímpar às duas equipas de profissionais com as quais tive o privilégio de trabalhar e, acima de tudo, de aprender ao longo dos meus estágios. Dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. e da Farmácia Sant’Ana levo ensinamentos e valores para a vida, não só enquanto futura farmacêutica, mas, principalmente, como pessoa. Olhando para trás, descansa-me saber que não poderia ter feito melhores escolhas do que estas!

Endereço também um agradecimento especial aos meus colegas de investigação Inês Serrenho, Joel Pires e Julieta Oliveira que, da forma mais despretensiosa possível, sempre se disponibilizaram a abdicar do seu tempo em prol do meu trabalho. Ensinarão-me que fazer Ciência é ser parte integrante de uma equipa, é dar sem esperar receber nada em troca, é ter gosto em ajudar e ensinar os mais novos e vê-los crescer no caminho do conhecimento. Dúvidas não restam que foram pessoas sem as quais este barco não teria chegado a bom porto.

Às minhas amigas, aos meus afilhados de praxe e aos meus colegas de curso, agradeço por me terem acompanhado ao longo deste percurso, por terem passado comigo pelos momentos da vida académica, por termos criado boas memórias destes anos e, acima de tudo, por me mostrarem o quão importantes são as pessoas que nos fazem e querem bem.

Aos amigos de sempre, Alexandre Fonseca e Sofia Ascensão, obrigada! Acompanham-me desde cedo e orgulho-me de ter a sorte de os poder levar para a vida. Viram-me rir e chorar, perder e ganhar, mas fizeram-no sempre de mão dada comigo, prontos para comemorar as minhas-nossas vitórias e me ajudar a levantar nas piores alturas. São a

definição de amizade, de cumplicidade, de compreensão, de afeto, de apoio e sem os quais nada disto valeria a pena.

Por último, não podendo ser de outra forma pela pedra basilar que são, dirijo-me à minha família, em concreto aos meus pais que, mais do que isso, são para mim companheiros de vida, de preocupações, de objetivos e de conquistas. São a personificação e o melhor exemplo que podia ter do que é a honestidade, o trabalho árduo, o sacrifício, a resiliência, o amor incondicional e o verdadeiro significado da palavra “família”. Se hoje sou o que sou e alcanço este marco, a vocês o devo. Obrigada!

Resumo

A presente dissertação de mestrado, realizada no âmbito da unidade curricular Estágio do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, encontra-se dividida em três capítulos correspondentes às componentes de investigação e estágios curriculares realizados em Farmácia Hospitalar e Comunitária.

O primeiro capítulo, intitulado “Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais”, diz respeito ao trabalho de investigação laboratorial levado a cabo no Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior. Os compostos alvo do estudo consistem em duas substâncias incluídas na formulação de múltiplos produtos, que são diariamente utilizados pela população em geral. Apesar do seu longo historial de aplicação, até ao momento e de que se tenha conhecimento, parecem ainda existir zonas cinzentas relativamente à sua toxicidade, em particular à sua neurotoxicidade, nomeadamente, em astrócitos, o que justifica a concretização do presente trabalho. Assim, procurou-se avaliar os efeitos da exposição às substâncias mencionadas em termos de viabilidade celular, assim como ao nível de alterações de reatividade glial induzidas pelos tratamentos efetuados. Deste modo, foi possível concluir que, tanto di(2-etilhexil) ftalato como metilparabeno, exercem efeitos em astrócitos, sumarizados nos seguintes pontos: di(2-etilhexil) ftalato encontra-se na origem de proliferação celular de astrócitos, ao passo que metilparabeno provoca a morte celular; e ambas as moléculas demonstraram conduzir a um estado de reatividade astrocitária. Não obstante, atendendo às limitações presentes, revela-se imperativo realizar estudos futuros complementares, no sentido de melhor compreender e aprofundar com maior robustez os efeitos provocados pelos compostos.

O segundo capítulo deste documento inclui o resumo da experiência profissionalizante em Farmácia Hospitalar. Nesta secção apresenta-se uma descrição intensiva dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E., das várias etapas do circuito dos medicamentos e outros produtos de saúde e ainda uma abordagem às inúmeras vertentes do farmacêutico hospitalar.

O terceiro e último capítulo diz respeito ao mesmo tipo de conteúdo incluído no anterior, direcionando-se, contudo, para a valência de Farmácia Comunitária, abordando tópicos como: descrição da Farmácia Sant’Ana, componente técnico-científica associada, etapas do circuito dos medicamentos e outros produtos de saúde,

serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar prestados e contabilidade e gestão inerentes.

Palavras-chave

Di(2-etilhexil) ftalato;Metilparabeno;Astrócitos;Farmácia Hospitalar;Farmácia Comunitária

Abstract

This master's thesis, carried out in the scope of the curricular unit Internship of the Integrated Master's Degree in Pharmaceutical Sciences, is divided into three chapters corresponding to the research components and curricular internships carried out in Hospital and Community Pharmacy.

The first chapter, entitled "Study of the effects of the additives di(2-ethylhexyl) phthalate and methylparaben in cortical astrocytes", concerns the laboratory research work conducted at the Center for Health Sciences Research at the University of Beira Interior. The target compounds of the study consist of two substances included in the formulation of multiple products, which are used daily by the general population. Despite their long history of application, until now and to our knowledge, there still seem to exist grey areas regarding their toxicity, in particular, their neurotoxicity, namely, in astrocytes, which justifies the present work. Thus, we sought to evaluate the effects of exposure to the substances mentioned in terms of cell viability and glial reactivity. Thus, it was possible to conclude that both di(2-ethylhexyl) phthalate and methylparaben exert effects on astrocytes, summarized in the following points: di(2-ethylhexyl) phthalate is at the origin of cell proliferation of astrocytes, while methylparaben causes cell death; and both molecules have been shown to lead to a state of astrocyte reactivity. Nevertheless, given the present limitations, it is imperative to conduct further studies in the future in order to better understand and further robustly investigate the effects caused by the compounds.

The second chapter of this document includes a summary of the professional experience in Hospital Pharmacy. This section presents an intensive description of the Pharmaceutical Services of the University Hospital Center of Cova da Beira, E.P.E., of the various stages of the circuit of medical drugs and other health products and an approach to the numerous aspects of the hospital pharmacist.

The third and last chapter is related to the same type of content included in the previous one. However, it is directed to the Community Pharmacy service, addressing topics such as a description of Sant'Ana Pharmacy, technical and scientific components, steps of the circuit of medical drugs and other health products, pharmaceutical services, and other health promotion and welfare services provided, and inherent accounting and management.

Keywords

Di(2-ethylhexyl) phthalate;Methylparaben;Astrocytes;Hospital Pharmacy;Community Pharmacy

Índice

Capítulo 1 – Investigação: Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais	1
1 Introdução teórica	1
1.1 Breve contextualização	1
1.2 Ftalatos e di(2-etilhexil) ftalato	2
1.2.1 Identificação e caracterização	2
1.2.2 Aplicações	4
1.2.3 Vias de exposição	5
1.2.4 Toxicocinética	5
1.3 Parabenos e metilparabeno	15
1.3.1 Identificação e caracterização	15
1.3.2 Aplicações	17
1.3.3 Vias de exposição	17
1.3.4 Toxicocinética	18
1.4 Astrócitos	23
2 Objetivos	27
3 Materiais e métodos	28
3.1 Animais e cultura celular	28
3.2 Avaliação da viabilidade astrocitária após exposição a di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno	29
3.3 Avaliação de marcadores astrocitários	29
3.4 Análise estatística	30
4 Apresentação e discussão crítica de resultados	32
4.1 Apresentação e interpretação de resultados	32
4.1.1 Avaliação da viabilidade astrocitária após exposição a di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno	32
4.1.2 Avaliação de marcadores astrocitários	34
4.2 Discussão crítica de resultados	42
5 Conclusão	46
6 Referências bibliográficas	47
Capítulo 2 – Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar	57
1 Introdução e breve contextualização	57

2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares	58
2.1 Localização	58
2.2 Instalações e áreas funcionais	58
2.3 Recursos humanos	58
2.4 Caracterização e competências	59
3 Circuito de medicamentos e outros produtos de saúde	60
3.1 Seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde	60
3.2 Receção e conferência de medicamentos e outros produtos de saúde	63
3.3 Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde	65
3.3.1 Controlo de <i>stocks</i>	67
3.3.2 Controlo de prazos de validade	69
3.3.3 Controlo de temperatura e humidade	69
3.4 Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde	70
3.4.1 Distribuição clássica ou tradicional	70
3.4.2 Distribuição por reposição de <i>stocks</i> nivelados	71
3.4.3 Distribuição semiautomática de medicamentos – Pyxis®	72
3.4.4 Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos	74
3.4.4.1 Transcrição e validação da prescrição médica	75
3.4.4.2 Preparação da medicação	75
3.4.4.3 Conferência da medicação	77
3.4.4.4 Entrega da medicação	78
3.4.5 Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório	79
3.4.5.1 Caracterização e competências do setor	79
3.4.5.2 Dispensa de medicamentos a doentes	81
3.4.5.3 Medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição	84
3.4.5.3.1 Benzodiazepinas e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	84
3.4.5.3.2 Medicamentos hemoderivados	85
3.4.5.4 Exemplos particulares	87
4 Preparação de medicamentos e outros produtos de saúde	88
4.1 Farmacotecnia	88
4.1.1 Caracterização e competências do setor	88
4.1.2 Preparação de formulações estéreis	89
4.1.2.1 Medicamentos citotóxicos	90
4.1.2.2 Nutrição parentérica	93
4.1.3 Preparação de formulações não estéreis	94
4.1.4 Preparação de água	97
4.1.5 Reembalagem de medicamentos em dose unitária	97

5	Farmacêutico hospitalar	100
5.1	Farmacovigilância	100
5.2	Farmácia clínica	101
5.3	Farmacocinética clínica	102
5.4	Reconciliação terapêutica	103
5.5	Cuidado farmacêutico	103
5.6	Ensaio clínico	104
5.7	Comissões técnicas hospitalares	108
5.8	Informação de medicamentos	110
5.9	Medidas de gestão do risco de medicamentos	111
5.10	Docência	112
5.11	Investigação	112
5.12	Qualidade	112
6	Conclusão	116
7	Referências bibliográficas	117
 Capítulo 3 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária		 123
1	Introdução e breve contextualização	123
2	Farmácia Sant'Ana	124
2.1	Localização	124
2.2	Horário	124
2.3	Recursos humanos	124
2.4	Caracterização e competências	125
2.5	Instalações, áreas funcionais e equipamentos	127
2.5.1	Espaço exterior	127
2.5.2	Espaço interior	128
2.5.3	Equipamentos e recursos informáticos	132
3	Informação e documentação técnico-científica	134
4	Circuito geral de medicamentos e outros produtos de saúde	136
4.1	Aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde	137
4.1.1	Seleção de fornecedores	137
4.1.2	Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde	138
4.1.3	Receção e conferência de encomendas	142
4.1.4	Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde	145
4.1.4.1	Controlo de <i>stocks</i>	147
4.1.4.2	Controlo de prazos de validade	147

4.1.4.3	Controlo de temperatura e humidade	148
4.1.5	Devoluções e quebras	149
4.2	Atendimento ao público	151
4.2.1	Interação farmacêutico-utente-medicamento	153
4.2.2	Farmacovigilância	156
4.2.3	Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde	157
4.2.3.1	Dispensa de medicamentos	157
4.2.3.1.1	Medicamentos sujeitos a receita médica	157
4.2.3.1.1.1	Regimes de participação	159
4.2.3.1.1.2	Venda suspensa	161
4.2.3.1.1.3	Importação de medicamentos	162
4.2.3.1.2	Medicamentos não sujeitos a receita médica	163
4.2.3.1.3	Exemplos particulares	165
4.2.3.2	Dispensa de outros produtos de saúde	166
4.2.3.2.1	Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene	166
4.2.3.2.2	Produtos dietéticos para alimentação especial	168
4.2.3.2.3	Suplementos alimentares	169
4.2.3.2.4	Medicamentos de uso veterinário	171
4.2.3.2.5	Dispositivos médicos	171
4.2.4	Gestão de resíduos	173
5	Preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas	176
5.1	Contextualização	176
5.2	Recursos humanos	178
5.3	Instalações e equipamentos	178
5.4	Documentação	179
5.5	Manipulação	180
5.6	Acondicionamento	181
5.7	Rotulagem	181
5.8	Controlo de qualidade	181
5.9	Dispensa	182
6	Serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar	184
7	Contabilidade e gestão	187
7.1	Conferência de faturação	187
7.2	Conferência de receituário	187
7.3	Gestão de benzodiazepinas e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos	190
8	Conclusão	191

9 Referências bibliográficas	193
Anexos	197

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura química de di(2-etilhexil) ftalato.	4
Figura 2 - Representação esquemática geral das vias metabólicas de ftalatos.	6
Figura 3 - Estrutura química de metilparabeno.	17
Figura 4 - Representação esquemática geral das vias metabólicas de parabenos.	19
Figura 5 - Redução de MTT por cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de DEHP entre 0,1 mM e 0,5 mM, durante 24 horas.	33
Figura 6 - Redução de MTT por cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de MP entre 1 mM e 5 mM, durante 24 horas.	34
Figura 7 - Imagens representativas de marcações por ICQ em cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas.	35
Figura 8 - Imagens representativas de marcações por ICQ em cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas.	36
Figura 9 - Quantificação do número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas.	37
Figura 10 - Quantificação do número de células que expressam GFAP em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas.	38
Figura 11 - Quantificação do número de células que expressam C3 em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas.	39
Figura 12 - Quantificação do número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas.	40
Figura 13 - Quantificação do número de células que expressam GFAP em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas.	41
Figura 14 - Quantificação do número de células que expressam C3 em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas.	42

Lista de Acrónimos

Capítulo 1 – Investigação: Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

2-PH	2-propilheptanol, do inglês <i>2-propylheptanol</i>
8-oxodG	8-oxo-2'-deoxiguanosina
AA	Ácido araquidónico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro, do inglês <i>brain-derived neurotrophic factor</i>
BHE	Barreira hematoencefálica
BP	Butilparabeno
BzP	Benzilparabeno
CICS-UBI	Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
CIR	<i>Cosmetic Ingredient Review</i>
DBP	Dibutil ftalato, do inglês <i>dibutyl phthalate</i>
DEHP	Di(2-etilhexil) ftalato, do inglês <i>di(2-ethylhexyl) phthalate</i>
DEP	Dietil ftalato, do inglês <i>diethyl phthalate</i>
DiBP	Di-isobutil ftalato, do inglês <i>diisobutyl phthalate</i>
DiDP	Di-isodecil ftalato, do inglês <i>diisodecyl phthalate</i>
DiNP	Di-isononil ftalato, do inglês <i>diisononyl phthalate</i>
DM	Dispositivos médicos
DMP	Dimetil ftalato, do inglês <i>dimethyl phthalate</i>
DMSO	Dimetilsulfóxido
DnOP	Di-n-octil ftalato, do inglês <i>di-n-octyl phthalate</i>
DRG	Neurónios de raiz dorsal, do inglês <i>dorsal root ganglion</i>
E1	Estrona
E2	Estradiol
ECHA	<i>European Chemicals Agency</i>
EM	Esclerose múltipla
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EP	Etilparabeno
ER	Recetores de estrogénio, do inglês <i>estrogen receptors</i>
EtOH	Etanol
FBS	Soro fetal bovino, do inglês <i>fetal bovine serum</i>
FCS	Soro fetal de bezerro, do inglês <i>fetal calf serum</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico, do inglês <i>gamma aminobutyric acid</i>
GFAP	Proteína glial fibrilar ácida, do inglês <i>glial fibrillary acidic protein</i>
GRAS	Geralmente reconhecido como seguro, do inglês <i>Generally Recognized as Safe</i>
HMW	Alto peso molecular, do inglês <i>high molecular weight</i>
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IBP	Isobutilparabeno
ICQ	Imunocitoquímica

IMC	Índice de massa corporal
INA	Isononanol, do inglês <i>isononyl alcohol</i>
IP	Isopropilparabeno
IRC	Insuficiência renal crónica
LC ₅₀	Concentração letal média
LMW	Baixo peso molecular, do inglês <i>low molecular weight</i>
M10C-G	Meio de cultura de astrócitos com glicose
MCMHP	Mono(2-carboximetilhexil) ftalato, do inglês <i>mono(2-carboxymethylhexyl) phthalate</i>
MECPP	Mono(2-etil-5-carboxipentil) ftalato, do inglês <i>mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phthalate</i>
MEHHP	Mono(2-etil-5-hidroxihexil) ftalato, do inglês <i>mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl) phthalate</i>
MEHP	Mono(2-etilhexil) ftalato, do inglês <i>mono(2-ethylhexyl) phthalate</i>
MEM	Meio mínimo essencial, do inglês <i>minimum Essential Medium Eagle</i>
MEOHP	Mono(2-etil-5-oxohexil) ftalato, do inglês <i>mono(2-ethyl-5-oxohexyl) phthalate</i>
MP	Metilparabeno
MP-3OH	3-hidroxi metilparabeno
MTT	Brometo de 3-(4,5- dimetiliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NADH	Dinucleótido de nicotinamida e adenina, do inglês <i>nicotinamide adenine dinucleotide hydride</i>
NMDA	Ácido N-metil-D-aspartato, do inglês <i>N-methyl-D-aspartic acid</i>
PA	Ácido ftálico, do inglês <i>phthalic acid</i>
PBS	Tampão fosfato salino, do inglês <i>phosphate buffered saline</i>
PBST	PBS contendo 0,1% de Tween-20
PDL	Poli-D-Lisina
PFA	Paraformaldeído
PG	Prostaglandinas
PHBA	Ácido para-hidroxibenzóico, do inglês <i>para-hydroxybenzoic acid</i>
PHHA	Ácido para-hidroxihipúrico, do inglês <i>para-hydroxyhippuric acid</i>
PP	Propilparabeno
PSD95	Proteína de densidade pós-sináptica, do inglês <i>postsynaptic density protein 95</i>
PVC	Policloreto de vinil, do inglês <i>polyvinyl chloride</i>
REACH	<i>Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals</i>
ROS	Espécies reativas de oxigénio, do inglês <i>reactive oxygen species</i>
SD	<i>Sprague-Dawley</i>
SEM	Erro padrão da media, do inglês <i>standard error of the mean</i>
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
StAR	Proteína reguladora aguda da esteroidogénese, do inglês <i>steroidogenic acute regulatory protein</i>
SYN-1	Sinapsina-1, do inglês <i>synapsin-1</i>
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina
TA	Ácido tereftálico, do inglês <i>terephthalic acid</i>
Tg	Tiroglobulina
TG	Triglicéridos
TMLA	Ácido trimelítico, do inglês <i>trimellitic acid</i>

UV Ultravioleta

Capítulo 2 – Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

AEX	Autorização excecional
AO	Assistente operacional
AR	Artrite reumatoide
AUE	Autorização de utilização especial
BO	Bloco operativo
BZD	Benzodiazepinas
CA	Conselho de Administração
CAUL	Certificado de Autorização de Utilização de Lotes
CCIH	Comissão de Controlo e Infeção Hospitalar
CEIC	Comissão de Ética para a Investigação Clínica
CES	Comissão de Ética para a Saúde
CFALH	Câmara de fluxo de ar laminar horizontal
CFALV	Câmara de fluxo de ar laminar vertical
CFT	Comissão de Farmácia e Terapêutica
CHUCB, E.P.E.	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E.
CNECV	Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida
CNPD	Comissão Nacional de Proteção de Dados
COVID-19	Doença provocada pela infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2
CPA	Contrato público de aprovisionamento
CT	(Medicamento) citotóxico
CV	Cardiovascular
DCI	Denominação comum internacional
DM-2	Diabetes mellitus tipo 2
DMJ	Doença de Machado-Joseph
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crónica
DT	Direção técnica
DU	Dose unitária
EC	Ensaio clínico
ELA	Esclerose lateral amiotrófica
EM	Esclerose múltipla
EPI	Equipamento de proteção individual
FCS-UBI	Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior
FDS	<i>Fast dispensing system</i>
FEFO	<i>First expire, first out</i>
FHNM	Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos
FI	Folheto informativo
FNM	Formulário Nacional de Medicamentos
FQ	Fibrose quística
GCL-PPCIRA	Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos
HDI	Hospital de dia
HEPA	<i>High Efficiency Particulate Air</i>
HR	Humidade relativa
IH	Insuficiência hepática
IM	Interação medicamentosa

INCM, S.A.	Imprensa Nacional-Casa da Moeda, S.A.
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IPG	Instituto Politécnico da Guarda
IR	Insuficiência renal
IRC	Insuficiência renal crónica
IV	Intravenosa
JCI	<i>Joint Commission International</i>
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MM	Mieloma múltiplo
MSAR	Máquina semiautomática de reembalagem
NP	Nutrição parentérica
PAF	Polineuropatia amiloidótica familiar
PDA	<i>Personal digital assistants</i>
PEG	Gastrostomia percutânea endoscópica
PPI	(Água) para preparações injetáveis
QT	Quimioterapia
RAM	Reação adversa a medicamentos
RCM	Resumo das características do medicamento
RM	Reconciliação da medicação
RNCES	Rede Nacional de Comissões de Ética para a Saúde
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SC	Serviço clínico
SF	Serviços Farmacêuticos
SFH	Serviços Farmacêuticos Hospitalares
SGICM	Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância
SNG	Sonda nasogástrica
TSDT	Técnico superior de diagnóstico e terapêutica
UAVC	Unidade de Acidente Vascular Cerebral
UBI	Universidade da Beira Interior
UCAD	Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados
UCPC	Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos
ULisboa	Universidade de Lisboa
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância
VIH/SIDA	Vírus da imunodeficiência humana/Síndrome da imunodeficiência adquirida

Capítulo 3 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

ACSS-CCF	Administração Central do Sistema de Saúde – Centro de Conferência de Faturas
AIM	Autorização de introdução no mercado
ANF	Associação Nacional das Farmácias
AR	Artrite reumatoide
ARS	Administração Regional de Saúde
AT	Autoridade Tributária
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
AUE	Autorização de utilização especial
CEDIME	Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde

CHUCB, E.P.E.	Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E.
COVID-19	Doença provocada pela infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2
CT	Colesterol total
DCI	Denominação comum internacional
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DII	Doença inflamatória intestinal
DIV	Dispositivos médicos para diagnóstico <i>in vitro</i>
DM	Dispositivos médicos
DT	Direção técnica
EA	Espondilite anquilosante
EC	Ensaio clínico
EPI	Equipamento de proteção individual
FC	Frequência cardíaca
FEFO	<i>First expire, first out</i>
FI	Folheto informativo
FIFO	<i>First in, first out</i>
GAP	Gabinete de atendimento personalizado
HR	Humidade relativa
IM	Interação medicamentosa
IMC	Índice de massa corporal
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
INE, I.P.	Instituto Nacional de Estatística, I.P.
IPC	Índice de preços ao consumidor
IVA	Imposto sobre o valor acrescentado
LVMNRSM	Locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica
MEP	Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos
MNSRM	Medicamentos não sujeitos a receita médica
MNSRM-EF	Medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em Farmácia
MSRM	Medicamentos sujeitos a receita médica
MUV	Medicamentos de uso veterinário
OF	Ordem dos Farmacêuticos
OMS	Organização Mundial da Saúde
OTC	<i>Over the counter</i>
PA	Pressão arterial
PAF	Polineuropatia amiloidótica familiar
PIC	Preço impresso na cartonagem
PNV	Programa Nacional de Vacinação
PoC	<i>Point of care</i>
PVP	Preço de venda ao público
RAM	Reação adversa a medicamentos
RSP	Receita sem papel
SABA	Solução antissética de base alcoólica
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SIGREM	Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos
SNF	Sistema Nacional de Farmacovigilância

SNS	Serviço Nacional de Saúde
SNVDM	Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos
TAF	Técnico auxiliar de farmácia
TF	Técnico de farmácia
UE	União Europeia
URF	Unidade Regional de Farmacovigilância
VHB	Vírus da hepatite B
VHC	Vírus da hepatite C
VIH/SIDA	Vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida
VV	Via Verde

Capítulo 1 – Investigação: Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

1 Introdução teórica

1.1 Breve contextualização

Os plastificantes são aditivos incorporados em diversos materiais, na sua maioria plásticos como o policloreto de vinil (PVC), com o objetivo de os tornar mais flexíveis, maleáveis, versáteis e duradouros.(1) Estas moléculas cumprem a finalidade para a qual foram pensadas, uma vez que detêm a capacidade de se intercalar entre as cadeias poliméricas dos materiais, espaçando-as e criando, assim, zonas livres, o que provoca o referido aumento da sua flexibilidade.(2) No fundo, tal acontece à custa da diminuição da temperatura de transição vítrea do polímero original, o que possibilita que se passe com maior facilidade de um estado de maior rigidez, comportamento típico de um sólido mais frágil, para outro no qual as moléculas possuem maior mobilidade e, por isso, o material se torna mais dúctil, permitindo-lhe suportar o *stress* físico ao qual estão sujeitos nas suas inúmeras aplicações, sem prejuízo de perda das suas características fundamentais.(2)

À escala global, cerca de sete milhões de toneladas de plastificantes são consumidas anualmente, detendo, a Europa, um gasto correspondente a mais de um milhão de toneladas.(3) Atendendo ao uso fortemente disseminado deste material, revela-se cada vez mais urgente investigar e conhecer o impacto provocado na saúde humana.

Os parabenos, à semelhança dos plastificantes supramencionados, são igualmente considerados aditivos, todavia são utilizados em produtos distintos e com uma função também ela diferente dos compostos anteriores. Trata-se de uma classe de moléculas que atuam como conservantes, visto que apresentam propriedades bactericidas e fungicidas e, por isso, têm a capacidade de eliminar microrganismos causadores de deterioração de bens alimentares e produtos de saúde perecíveis, como cosméticos e medicamentos.(4)

O seu já longo histórico de eficácia, aliado ao seu baixo custo, justificam a sua utilização tão comum, diversificada e universal.(4) Não obstante, atualmente, tem-se assistido ao

crescimento da cultura do consumo dos produtos alegadamente *free from*, ideologia esta muito associada à convicção de que, no caso concreto dos parabenos, estes induzem danos graves nas células humanas. Neste sentido, atendendo ao enraizamento cada vez mais profundo da problemática mencionada, torna-se evidente indagar a questão e perceber o fundamento científico da mesma.

1.2 Ftalatos e di(2-etilhexil) ftalato

1.2.1 Identificação e caracterização

Os plastificantes são produtos sintéticos utilizados para trabalhar e transformar a consistência do plástico, conferindo-lhe a flexibilidade e elasticidade desejadas para as suas inúmeras aplicações tão globalmente conhecidas.

Cerca de 90 % dos plastificantes consumidos a nível europeu destina-se a ser empregue em materiais de PVC, materiais esses caracterizados por uma elevada durabilidade e resistência e, por isso, com notável interesse e emprego em diversos setores, como são exemplo o automobilístico e o da construção civil.(1, 5, 6)

Atualmente, já se encontra identificada uma vasta gama de diferentes tipos de plastificantes, organizando-se nas seguintes categorias: acetatos; adipatos; azelatos; benzoatos e dibenzoatos; ciclo-hexanoatos; citratos; ésteres de epóxi; ésteres de fosfato; ésteres de glicerol; outros ésteres; orto-ftalatos; plastificantes poliméricos; sebacatos; succinatos; sulfonamidas; tereftalatos; trimelitados; e valeratos.(1) Esta classificação é conseguida à luz da análise da composição química das várias moléculas, sendo que é possível reconhecer a influência de determinados elementos estruturais nas propriedades apresentadas pelos diferentes plastificantes. Este facto revela ser crucial, na medida em que a seleção do composto a utilizar é feita com base nas características que se pretende que o produto acabado tenha, atendendo à alteração que a adição de um plastificante a um material provoca.

Em termos químicos, ainda que diferentes, falar de plastificantes é, no fundo, falar de ésteres obtidos pela reação de um álcool, como isononanol (INA) ou 2-propilheptanol (2-PH), com um ácido, como por exemplo, ácido ftálico (PA), ácido tereftálico (TA), ácido adípico ou ácido trimelítico (TMLA).(1) A reação de diferentes álcoois e ácidos permite a formação de plastificantes com características distintas, o que tem influência na própria conjugação dos mesmos com PVC e, conseqüentemente, no comportamento do produto final.

Comum a esta classe de compostos sintéticos é a sua apresentação física, visto que todos eles se tratam de líquidos não voláteis, incolores e inodoros.(7) Além deste facto, também a sua regulamentação é um ponto em comum, encontrando-se à responsabilidade da *European Chemicals Agency* (ECHA), uma organização europeia que tem a seu cargo a gestão administrativa, científica e técnica do sistema de registo dos produtos químicos – Regulamento REACH.(5) Este regulamento, com entrada em vigor em junho de 2007, consiste num conjunto de normas criado e implementado no sentido de melhorar a proteção da saúde humana e ambiental, em resposta aos riscos resultantes do fabrico e utilização de produtos químicos.(5, 8, 9) Para tal, socorre-se de quatro princípios fundamentais, pilares estes que estão na origem da própria designação do regulamento: Registo, Avaliação, Autorização e Restrição, do inglês *Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction (of Chemicals)*. Acrescentando, atua ainda com vista a fomentar a competitividade inerente à produção industrial deste tipo de compostos e, acima de tudo, na procura de métodos alternativos e inovadores que possibilitem, por exemplo, a diminuição da utilização de animais.(9) As 30 mil substâncias químicas abrangidas pelo Regulamento REACH incluem, quer as utilizadas em processos industriais, quer as de uso comum por parte da população, como são os produtos de limpeza, as tintas, o vestuário, o mobiliário e os aparelhos elétricos, permitindo reunir de forma centralizada e disponibilizar informação acerca dos riscos derivados da sua utilização, bem como do modo de atuação subsequente.(9) Fundamentalmente, trata-se de um sistema inovador, mais otimizado e seguro face à legislação anteriormente aplicada, visto que obriga os produtores e importadores dos produtos químicos a testar e registar as substâncias que pretendem comercializar, vinculando-os a adotarem medidas adequadas de gestão do risco associado e a efetuarem a divulgação das mesmas às autoridades e utilizadores.(8, 9)

Retomando as classes de plastificantes supramencionadas, os orto-ftalatos, vulgarmente denominados apenas como ftalatos e termo este que passará a ser aplicado deste momento em diante no presente trabalho por questões práticas, é a classe mais amplamente utilizada, devido à sua interessante compatibilidade com PVC.(3) Tal como referido, são ésteres, mais concretamente, diésteres do ácido benzenodicarboxílico. A cadeia lateral do seu grupo funcional principal pode apresentar diferenças estruturais, o que condiciona as características dos compostos em termos de classificação, requisitos legais, propriedades físico-químicas, atividade biológica, aplicabilidade e propriedades toxicológicas. Os ftalatos podem ser classificados em duas categorias consoante o seu peso molecular.(2) Assim, ftalatos que apresentam

entre um e quatro átomos de carbono na sua cadeia carbonada são considerados ftalatos de baixo peso molecular (LMW), como dimetil ftalato (DMP), dietil ftalato (DEP), dibutil ftalato (DBP) e di-isobutil ftalato (DiBP), ao passo que ftalatos de alto peso molecular (HMW), de que são exemplo di(2-etilhexil) ftalato (DEHP), di-n-octil ftalato (DnOP), di-isononil ftalato (DiNP) e di-isodecil ftalato (DiDP) já contêm cinco ou mais átomos de carbono na sua estrutura.(2) Dentro desta última classe, há que destacar o DEHP, cuja estrutura química se encontra representada na Figura 1, devido ao seu uso fortemente disseminado, que corresponde a cerca de metade do consumo deste tipo de materiais, tornando-se o plastificante mais utilizado em todo o mundo.(10) Trata-se de um agente orgânico líquido, pouco volátil, viscoso, lipofílico, de incolor a amarelo-pálido, quase inodoro, de fórmula molecular $C_{24}H_{38}O_4$ e massa molecular 390 g/mol.(7) Em termos industriais, o DEHP é sintetizado com base na reação de esterificação do álcool 2-etilhexanol com PA ou o anidrido do mesmo.(7) Referir ainda que consiste num composto com considerável potencial de toxicidade para o Homem, atendendo aos efeitos nocivos que desencadeia, os quais serão abordados em detalhe seguidamente.(11)

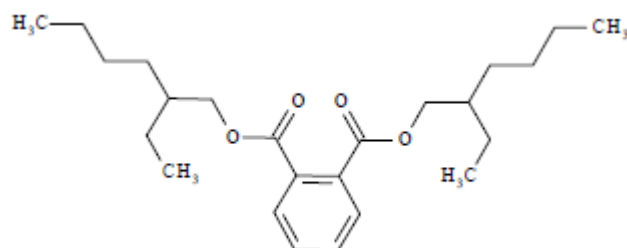


Figura 1 - Estrutura química de di(2-etilhexil) ftalato.(10)

1.2.2 Aplicações

No que à aplicabilidade destes compostos diz respeito, os ftalatos no geral e em concreto DEHP, são amplamente utilizados num extenso leque de produtos como: revestimentos de superfícies; pavimentos; tintas; detergentes; óleos; lubrificantes; fios e cabos elétricos; mangueiras; malas; calçado; equipamento desportivo; brinquedos; embalagens de alimentos e bebidas; produtos cosméticos; e ainda artigos farmacêuticos, tanto na composição do revestimento de determinadas formas galénicas, como atuando como agentes de controlo da viscosidade, ou ainda aplicados em dispositivos médicos (DM), como sacos de sangue, cateteres, instrumentos para perfusão, etc.(6)

1.2.3 Vias de exposição

A exposição a ftalatos, de forma genérica, pode ocorrer pela via digestiva, inalatória, cutânea ou parentérica, todavia, não é ainda conhecido com detalhe a contribuição individual de cada forma de exposição para avaliar com pormenor a sua correspondente toxicidade.(12)

1.2.4 Toxicocinética

No que ao comportamento cinético de ftalatos no organismo humano diz respeito, aquando de uma exposição aos mesmos, verifica-se que etapas como absorção e metabolismo decorrem rapidamente, ainda que as diferentes vias de exposição tenham influência na forma como o processo se dá.(13)

As moléculas são facilmente distribuídas e atingem uma variedade considerável de órgãos, como cérebro, coração, pulmão, baço, fígado e rim, sabendo-se que a excreção de ftalatos acontece de forma célere pelas vias renal, via primordial, e biliar, não ocorrendo acumulação no organismo.(14)

Quanto ao metabolismo experimentado por este tipo de moléculas, os ftalatos, por norma, numa primeira fase, são metabolizados a monoésteres. Estes metabolitos, em particular os derivados de ftalatos de HMW, de que é exemplo o DEHP, sofrem reações acrescidas, nomeadamente, reações de oxidação e hidroxilação sucessivas, formando conjugados glucuronidados hidrofílicos, facilmente excretados na urina num período de 24 horas (Figura 2).(13) Sabe-se que, à medida que se incrementa a cadeia lateral da estrutura química do ftalato, também maior é a diversidade de metabolitos oxidados obtidos, sendo que estes últimos revelam ser uma vantagem considerável por poderem ser utilizados como biomarcadores de exposição, na medida em que apresentam um tempo de semivida mais longo, quando comparados a monoésteres.(13)

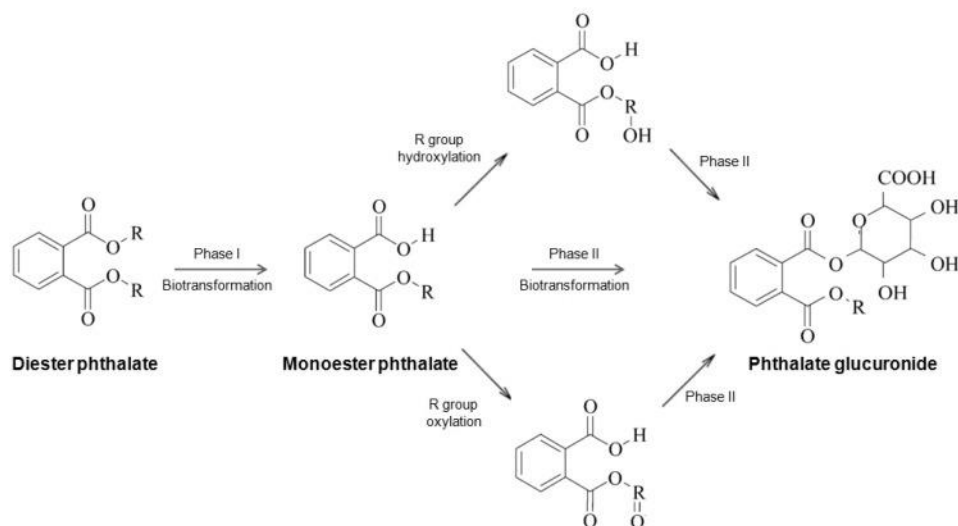


Figura 2 - Representação esquemática geral das vias metabólicas de ftalatos.(13)

Relativamente à própria molécula de DEHP, esta é sujeita a metabolismo hepático que pode dar origem a mais de 30 substâncias diferentes, das quais se destacam os seus cinco principais metabolitos: mono(2-etilhexil) ftalato (MEHP); mono(2-etil-5-oxohexil) ftalato (MEOHP); mono(2-etil-5-hidroxi-hexil) ftalato (MEHHP); mono(2-etil-5-carboxipentil) ftalato (MECPP); e mono(2-carboximetilhexil) ftalato (MCMHP).(15, 16) A primeira forma de metabolismo que DEHP sofre é uma reação de biotransformação, que é o mesmo dizer, uma reação de fase I que, por hidrólise, origina o seu metabolito primário – MEHP.(14) Os restantes metabolitos mencionados são obtidos através de reações de oxidação sucessivas a partir de MEHP, sendo todos eles encontrados na urina, ainda que os metabolitos oxidados em concentrações significativamente superiores.(14) No que concerne ao seu metabolismo, DEHP pode ainda passar por reações de conjugação, também denominadas por reações de fase II, e dar origem a metabolitos glucuronidados, podendo provir diretamente de MEHP ou dos metabolitos secundários.(14) A possibilidade de detetar todos os metabolitos de DEHP na urina, sejam as formas livres ou as conjugadas, revela ser deveras importante, visto que permite efetuar uma monitorização quantitativa de uma exposição a DEHP, tendo presente o facto de que a eliminação do monoéster é feita mais rapidamente e que entrar apenas em linha de conta com o doseamento deste, ainda que seja considerado o metabolito primário, negligenciando os restantes, pode conduzir a uma subestimação da exposição.(13, 16)

Importa referir que avaliar a toxicidade provocada por estes compostos apresenta uma dificuldade acrescida, na medida em que se encontra inerente um fator de variabilidade

interindividual. Tal pode acontecer, por exemplo, no caso da população humana, devido a diferenças na capacidade metabólica causadas por imaturidade enzimática ou alteração das funções fisiológicas, o que é característico de faixas etárias como a pediátrica ou a geriátrica.

Devido ao uso extremamente disseminado que este tipo de compostos têm, as preocupações relativas aos seus potenciais efeitos nocivos têm vindo a estar progressivamente mais presentes, traduzindo-se já em diretrizes no sentido de restringir a utilização de ftalatos em alguns dos produtos nos quais são comumente aplicados, como por exemplo, brinquedos.(17) No entanto, atendendo à versátil aplicabilidade que os caracteriza, trata-se de uma exposição cumulativa inevitável, daí que seja tão essencial a mobilização de esforços na tentativa de compreender as consequências destas substâncias na saúde humana e ambiental. Neste sentido, importa referir que o impacto no ambiente deve ser equacionado na problemática, visto que a libertação de ftalatos dos produtos acabados nos quais são incorporados ocorre com relativa facilidade.(18) Tal acontece, uma vez que a ligação estabelecida entre o plastificante e o polímero é não covalente e, por isso, consideravelmente fraca, ocorrendo migração dos ftalatos para a superfície do material e, conseqüentemente, a sua libertação, sendo que decorre a uma taxa dependente do caráter lipofílico das moléculas com as quais se estabelece o contacto na matriz polimérica, bem como das condições a que o produto final é sujeito.(2)

Relativamente às consequências destas moléculas na saúde humana, sabe-se que, até à data, tanto a ftalatos no geral, como a DEHP e aos seus metabolitos em particular, é-lhes imputada uma variedade de efeitos tóxicos decorrentes da sua exposição, manifestando-se tanto a nível endócrino, como reprodutivo, hepático, cardíaco, renal e ainda neurológico, abordados em pormenor seguidamente.(10, 11, 17)

Investigações anteriores identificam o DEHP como um disruptor endócrino, ao ser uma substância exógena que altera as funções fisiológicas do sistema endócrino, induzindo, por isso, efeitos prejudiciais no mesmo. Através de estudos levados a cabo em ratos *Sprague-Dawley* (SD) macho, sabe-se que a exposição *in utero* ao composto em análise nas concentrações de 100, 300 e 750 mg/kg/dia provocou uma diminuição da expressão do recetor mineralocorticoide nas células de Leydig, o que condicionou o normal funcionamento do ciclo androgénico e, por sua vez, levou a uma diminuição, em cerca de metade, da produção de aldosterona e de testosterona.(19, 20) No fundo, tal aconteceu devido à afetação generalizada do sistema suprarrenal, detetada tanto através do achado mencionado, como também pela diminuição do peso do tecido

suprarrenal, quando exposto à maior dose referida, sugerindo-se, como consequência da exposição ao ftalato, o comprometimento do sistema adrenal e da função testicular.

No caso de murganhos, exposição fetal direta ou indireta por via materna a DEHP revelou uma diminuição da expressão da proteína reguladora aguda da esteroidogénese (StAR), bem como dos níveis de 17 α -hidroxilase e de uma das isoformas do citocromo P450 envolvida na síntese de hormonas esteroides.(21)

Além disso, determinou-se ainda que DEHP é altamente tóxico para peixe-zebra, conhecendo-se o seu valor de concentração letal média (LC₅₀) para a espécie – 0,50 ppm – bem como os efeitos nocivos derivados da sua exposição – curvatura da cauda, ausência de resposta ao toque, necrose, edema cardíaco e mortalidade embrionária.(22)

Ensaaios com células T-47D, uma linha celular humana de cancro da mama, revelaram que a exposição a DEHP e MEHP em concentrações de 10 000 nM e 0,1 nM, respetivamente, aumenta drasticamente a sua proliferação sem indução de apoptose, devido à desregulação de recetores de progesterona exercida pelos compostos mencionados.(23)

Ainda a nível endócrino, mas numa outra perspetiva, também a tiroide revelou ser um alvo de toxicidade do ftalato em estudo, tendo-se verificado alterações histopatológicas no referido órgão, como aumento do número e tamanho de lisossomas, hipertrofia do complexo de Golgi e dilatação do retículo endoplasmático rugoso, bem como um decréscimo dos níveis de tiroxina (T4) em ratos expostos a DEHP por administração oral, por um período de nove meses.(24, 25) Por outro lado, a exposição intravenosa de ratos a DEHP em quantidades equivalentes às que se podem extrair de DM de uso humano revelou um aumento das concentrações plasmáticas de triiodotironina (T3) e T4.(10) No caso de adultos do sexo masculino, não só a molécula em questão como o seu metabolito primário, MEHP, foram associados à alteração dos níveis de T4 livre, constatando-se, deste modo, que os efeitos nocivos de DEHP em termos de hormonas tiroideias são variáveis em função da espécie e da concentração da exposição.(26) Além disso, sabe-se ainda que DEHP e MEHP também exerceram a sua ação de destabilização do sistema endócrino ao nível da tiroide na população de peixe-zebra, mais concretamente ao desencadear a perturbação da expressão de genes envolvidos no eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, genes estes determinantes para o desenvolvimento embrionário de peixe-zebra, pondo, assim, em risco o seu crescimento, diferenciação e metabolismo.(27-29) Além disso, estudos *in vitro* recorrendo a células humanas da

tiroide, mostraram que a exposição a DEHP na concentração de 10 μM e a MEHP na concentração de 100 μM induziu um aumento da secreção de tiroglobulina (Tg), não tendo, contudo, ocorrido alteração da expressão de genes tiroideus específicos.(30)

Numa outra vertente, uma investigação direcionada para a população idosa mostrou o comportamento que o DEHP induz no aumento da resistência à insulina.(31)

Por último, mais diretamente atribuído a MEHP e a dois metabolitos secundários de DEHP – MEHHP e MEOHP – em crianças chinesas em idade escolar expostas ao composto em questão, observou-se um aumento do seu índice de massa corporal (IMC), perímetro abdominal e dos casos de obesidade. De notar que a faixa etária dos 8 aos 11 anos foi a mais afetada, na medida em que se trata de uma fase de rápido crescimento, na qual a exposição a agentes tóxicos externos neste momento do desenvolvimento apresenta repercussões mais notórias.(32) Do mesmo modo, foi ainda possível estabelecer uma correlação positiva entre MEHHP e um aumento do IMC e do perímetro abdominal em homens entre os 20 e os 59 anos.(33)

Dando continuidade ao tema, mas dirigindo atenções para o sistema reprodutivo, há que destacar três órgãos alvo da toxicidade de DEHP, sendo eles o testículo, o ovário e o útero. A primeira forma de toxicidade mencionada – toxicidade testicular – além das investigações já reportadas acima, foi ainda observada em diversas populações de roedores, como murganhos, ratos e porquinhos da Índia, quando expostos a DEHP por via oral.(34) Os dados obtidos prendem-se, sobretudo, com efeitos gonadotóxicos masculinos, como redução da síntese de testosterona, diminuição da produção de esperma e infertilidade. Em ratos macho, a toxicidade testicular traduziu-se em atrofia do órgão, nomeadamente ao nível dos túbulos seminíferos, aumento da contagem de espermatozoides anormais, diminuição da motilidade de espermatozoides e da quantidade espermática.(35) Quando expostos a doses de 500 mg/kg ou superiores, verificou-se que o mecanismo envolvido no processo de atrofia testicular se encontrava relacionado com um aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS), danos mitocondriais, inibição da replicação do ácido desoxirribonucleico (ADN) e desregulação da apoptose.(36) De referir que a toxicidade aguda foi também investigada num estudo realizado em ratos *Wistar* macho, com 28 dias, quando expostos a uma toma única oral de DEHP de 400 mg/kg, tendo sido sujeitos a avaliação das alterações celulares ao fim de 3,6 e 12 horas.(37) Por sua vez, a toxicidade subcrónica foi analisada através de um ensaio com igual modo de exposição a DEHP, levado a cabo em ratos F344, ao longo de 13 semanas, no qual se verificou atrofia testicular em todos os indivíduos expostos às doses de 25 000 ppm e 12 500 ppm, com

uma atrofia menos notória para a menor dose. Quanto à toxicidade crônica, recorrendo à mesma espécie de ratos e ainda a murganhos B6C3F1, ao fim de dois anos de investigação, detetou-se atrofia testicular e hipertrofia hipofisária nos indivíduos expostos a 12 000 ppm de DEHP e degeneração testicular no grupo tratado com 6 000 ppm, efeitos estes não detetados no grupo controlo. Importa salientar que, neste contexto, não foram observadas alterações no sistema reprodutor feminino.(10) Por outro lado, sabe-se ainda que exposição *in vivo* de murganhos a 500 mg/kg/dia de DEHP durante um mês resultou numa frequência de mutações testiculares três vezes superior ao considerado normal.(38) Detetou-se igualmente que, no caso de exposição embrionária em murganhos, ocorreram danos testiculares visíveis ao longo de múltiplas gerações.(39)

Relativamente à toxidade ovárica, verificou-se que, numa população de ratos expostos a DEHP e MEHP, ocorreram fenómenos de alteração do crescimento e desenvolvimento folicular, em particular, de atresia folicular, devido à desregulação de fatores pró- e anti-apoptóticos e indução de *stress* oxidativo, assim como casos de anovulação, de afetação da maturação de oócitos, de secreção irregular de estrogénios, culminando com o comprometimento da fertilidade.(40-44) Estudos em fêmeas adultas de ratos *Wistar* sujeitas a uma exposição *in utero* e lactacional corroboram os dados referentes a alteração folicular induzida por DEHP.(23) Detetou-se ainda em ensaios *in vitro* que este composto afetou o crescimento folicular por redução dos níveis de estradiol, podendo diminuir a expressão do gene *Arom*, que codifica para a produção de aromatase, enzima responsável pela conversão de testosterona em estradiol.(45, 46) Por outro lado, a inibição do crescimento folicular por *stress* oxidativo, foi detetada em murganhos expostos a concentrações de DEHP entre 20 µg/kg/dia e 750 mg/kg/dia, tendo-se observado uma desregulação do ciclo estrogénico, com diminuição da foliculogénese, o que evidencia que até reduzidos níveis deste plastificante têm interferência no normal funcionamento do sistema reprodutor feminino.(41) Estudos *in vitro* sobre ovários de murganhos recém-nascidos expostos a concentrações de DEHP entre 0,2 e 20 µg/mL revelaram a metabolização da molécula no seu metabolito primário e um efeito de ambos em termos da diminuição dos níveis de testosterona, estrona (E1) e estradiol (E2).(47)

Relativamente à toxicidade uterina, as atenções direcionam-se especificamente para casos de endometriose, uma patologia que consiste num problema benigno do foro ginecológico que afeta 10 % das mulheres em idade fértil.(10) Num estudo realizado em mulheres indianas que sofriam de endometriose, detetou-se que estas apresentavam concentrações plasmáticas de DEHP e MEHP mais elevadas quando comparadas com o

grupo controlo, isto é, mulheres sem endometriose.(48) Por outro lado, mulheres coreanas com a doença em causa num estadio mais avançado tinham também níveis de DEHP e MEHP superiores, o que sugere que este ftalato possa contribuir para o desenvolvimento de endometriose.(49-51) Além disso, a ação fisiopatológica do plastificante foi observada numa investigação com células humanas endometriais tratadas com DEHP, tendo-se detetado um aumento do *stress* oxidativo e alteração das células com comportamento invasivo e proliferativo descontrolado aquando da referida exposição.(52, 53)

Além dos dados mencionados, sabe-se também que filhos de mulheres expostas a DEHP no primeiro trimestre da gestação apresentaram um aumento das malformações genitais, como uma diminuição da distância anogenital. Esta alteração ocorreu apenas em rapazes recém-nascidos e não em raparigas, demonstrando-se, assim, a afetação do desenvolvimento genital masculino.(54)

Além de malformações genitais derivadas da exposição à molécula em estudo durante a gestação e o período de amamentação, sabe-se também que um dos efeitos associados a DEHP diz respeito a um atraso significativo da idade de início da puberdade de indivíduos do sexo feminino, bem como a um encurtamento do tempo de gravidez.(23)

Referir ainda que, no caso de células estaminais embrionárias humanas, mais concretamente células H9-hESC, quando expostas a DEHP durante 120 horas nas concentrações de 50, 100, e 200 µg/mL, sofreram inibição da sua proliferação de forma dependente da dose e ainda apoptose, mostrando a interferência do plastificante no ciclo celular.(55)

Redirecionando as atenções para outra perspetiva, em particular, para hepatotoxicidade, investigações levadas a cabo em roedores revelaram que também o fígado é um órgão afetado por DEHP, tendo-se detetado casos de hepatomegalia devido a hiperplasia e hipertrofia das células parenquimatosas hepáticas, indução da proliferação celular descontrolada, supressão da apoptose, produção de ROS e *stress* oxidativo generalizado.(56) Observou-se ainda uma alteração do metabolismo lipídico, um aumento da concentração de triglicéridos (TG) e da percentagem de tecido adiposo, assim como um incremento do peso corporal. Observações de microscopia revelaram uma diminuição das reservas de glicogénio, uma acumulação de gordura na região periportal, bem como de grânulos de lipofuscina, pigmentos intracelulares ricos em lípidos e que representam a acumulação de resíduos não digeridos. Acrescentando, experiências *in vivo* e *in vitro* realizadas em ratos SD e em células Lo2, uma linhagem

de células hepáticas, corroboraram a ideia de indução de *stress* oxidativo por parte de DEHP e apontam ainda no sentido de esta molécula ser indutora de desregulação da expressão do recetor de insulina e de GLUT4, o que compromete o metabolismo da glicose.(57) Sabe-se também que a proliferação de peroxissomas provocada por DEHP resulta numa afetação do metabolismo lipídico, o que é uma resposta característica do fígado de roedores à exposição ao ftalato.(10) Por se acreditar existir uma relação entre a proliferação de peroxissomas e a consequente desregulação do ciclo oxidativo, a acumulação de grânulos de lipofuscina e o surgimento de tumores no fígado após exposição a DEHP, a própria *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classificou DEHP como um possível carcinogéneo para humanos (grupo 2B).(7, 10) Além dos pontos e mecanismos já mencionados, detetou-se ainda que DEHP pode provocar uma deficiência nos níveis de selénio em hepatócitos de rato, o que agrava o processo oxidativo por se tratar de um micronutriente essencial ao normal funcionamento do organismo, em particular, por deter uma função antioxidante.(58) Acrescentando, o incremento de ROS conduziu a danos no ADN, tendo sido ativada a via apoptótica dependente de p53.(59) Dados obtidos em células BRL, células do fígado de rato, quer normais quer com resistência a insulina, mostram que a exposição a 5,5 e 50 μM de DEHP durante 24 horas, induziu alterações genéticas.(60) Além disso, as células com resistência à insulina revelaram ser mais sensíveis do que as células normais, tendo-se concluído que o ftalato exerceu efeitos tóxicos metabólicos e aumentou a resistência por interferência no metabolismo da glicose.

Também o coração parece ser um órgão alvo de DEHP havendo suspeitas de que a utilização de DM, neste caso, de cateteres, possa estar na origem de alguns dos danos detetados a nível cardíaco, uma vez que, em indivíduos recém-nascidos submetidos a cateterização umbilical, foram encontrados altos níveis de DEHP no tecido cardíaco.(10) Demonstrou-se também que a exposição lactacional ao plastificante em estudo perturbou o metabolismo da glicose no músculo cardíaco em ratos fêmeas.(61) A perturbação metabólica ocorrida em cardiomiócitos de rato, conduziu ao aumento da dependência das células cardíacas de ácidos gordos para a produção de energia, levando a uma alteração do transporte dos mesmos no organismo, culminando em lesão isquémica ou disfunção cardíaca.(62)

Além do mencionado, exposição *in vitro* a DEHP numa concentração de 250 μM levou a uma diminuição do ritmo cardíaco e ao aumento dos intervalos PR e QT, em resultado de efeitos na conexina-43, uma proteína fundamental nas junções comunicantes estabelecidas entre cardiomiócitos.(63) Efeitos cardíacos agudos foram registados com o aumento das doses de MEHP administrado via artéria femoral em

ratos. Foi verificada uma diminuição do ritmo cardíaco a partir de uma dose total superior a 20 mg e uma diminuição da pressão arterial após uma dose total superior a 40 mg.(10) Sabe-se ainda que, após uma exposição a DEHP, os cardiomiócitos sofreram uma diminuição da oxidação de glicose e um aumento do consumo de oxigénio, conduzindo a acidose extracelular.(64)

Passando ao domínio da nefrotoxicidade, como não poderia deixar de ser uma vez que é através do rim que ocorre a excreção em maior escala de DEHP e dos seus metabolitos, em estudos realizados em murganhos macho, verificou-se que este composto poderia ser responsável pela indução de nefropatia crónica progressiva, quando os indivíduos foram expostos a 1 500 ppm do composto ao longo de 104 semanas.(65) Além disso, constatou-se ainda uma diminuição do peso renal bastante acentuada, comparativamente ao grupo controlo. Todavia, em macacos macho tratados com 500 mg/kg/dia, não foi observado qualquer efeito renal significativo.(66) Foram ainda detetados níveis elevados de DEHP em rins de rato, assim como um aumento da incidência de quistos e uma deterioração significativa da função renal, visível pelo decréscimo na *clearance* de creatinina.(10)

Importa alertar que estudos na população humana mostram a importância da toxicidade dos plastificantes. Em 21 doentes com insuficiência renal crónica (IRC) a realizar hemodiálise de forma regular e cujos DM utilizados continham DEHP, foram detetados níveis consideráveis deste ftalato, nomeadamente, uma retenção corporal entre 3,6 e 59,6 mg por sessão de hemodiálise.(67) Além disso, doentes que efetuavam o procedimento referido a longo prazo apresentavam maior risco de desenvolver doença renal poliquística secundariamente à exposição a DEHP. Deste modo, sugere-se que existe uma exposição não negligenciável de doentes renais a DEHP, sendo necessário reconsiderar a utilização deste composto em DM.

Ao DEHP é-lhe também atribuída toxicidade neurológica, sabendo-se que este plastificante pode levar a anomalias teratogénicas, causadoras de perturbação do desenvolvimento normal do cérebro fetal, uma vez que apresenta a capacidade de atravessar a placenta e entrar na circulação fetal de ratos.(68, 69) Exposição *in utero* a 1 500 mg/kg de DEHP levou à afetação do metabolismo lipídico, bem como ao crescimento anómalo do cérebro e comprometimento da função deste órgão.(68)

Em ratos machos recém-nascidos expostos a DEHP, demonstrou-se um efeito nocivo ao nível do desenvolvimento do hipocampo, que afetou a memória e a orientação espacial.(70) A resistência das fêmeas parece estar relacionada com o facto de a

exposição a DEHP alterar o metabolismo lipídico do hipocampo, aumentando os níveis de fosfatidilcolina e esfingomielina, o que revela que o incremento dos referidos lípidos hipocampais representa um mecanismo neuroprotetor que, ao não ocorrer nos machos, os torna mais suscetíveis ao dano.(71)

Por outro lado, quer uma exposição intrauterina, quer uma exposição lactacional a DEHP em baixas concentrações (50 e 200 mg/kg/dia) provocaram uma diminuição dos níveis de subunidades do recetor de ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) no hipocampo em murganhos.(72)

Ensaio *in vitro* recorrendo a células SH-SY5Y, células de neuroblastoma humano, expostas a concentrações de DEHP entre 0,1 e 100 μ M por 24 e 48 horas, mostraram uma redução da viabilidade celular e indução de morte celular através da ativação da caspase-3.(73) Também dados da linha celular de neuroblastoma de murganho, células N2a, mostraram que a exposição a DEHP desencadeia uma desregulação da proporção entre espécies oxidantes e antioxidantes, com diminuição da atividade da superóxido dismutase (SOD), uma importante defesa antioxidante. Além disso, a exposição a DEHP induziu desregulação de componentes como a proteína tau, responsável pela estabilização dos microtúbulos e essencial ao correto funcionamento dos neurónios, também da sinapsina-1 (SYN-1) e da proteína de densidade pós-sináptica (PSD95), proteínas essenciais na transmissão sináptica.(74)

Estudos em murganhos expostos durante a fase pré-natal a DEHP mostraram o desenvolvimento de comportamentos semelhantes a ansiedade e depressão.(75)

Por outro lado, também a acumulação intracelular de ROS e as alterações da expressão genética envolvidas na diferenciação de neurónios são indicadores da ação neurotóxica de DEHP.(76) Exposição de ratos macho a uma dose baixa de DEHP (10 mg/kg) resultou na diminuição da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína crucial na sobrevivência e diferenciação de neurónios.

Dados obtidos em ratos SD mostraram um défice de aprendizagem e memória em animais submetidos a doses de 100 e 300 mg de DEHP. Acredita-se que o mecanismo envolvido pode estar associado a alterações da excitabilidade neuronal, alteração da plasticidade sináptica e comprometimento do normal funcionamento dos canais de potássio, que comprometem a função neuronal.(77)

Exposição pré-natal de ratos a DEHP mostrou ser prejudicial ao desenvolvimento do neocórtex, tendo-se observado a afetação do processo de neurogénese nos indivíduos

tratados com concentrações de DEHP de 1 e 100 mg/kg, assim como um aumento da morte celular nos casos expostos a 500 mg/kg.(78) Além disso, os recém-nascidos apresentavam alterações do número e distribuição de neurónios, corroborando a hipótese de a exposição gestacional a DEHP promover neurotoxicidade e consequente perturbação da função cerebral.

Através de um ensaio *in vitro* recorrendo a uma co-cultura de neurónios e astrócitos proveniente de murganhos, procurou-se avaliar o efeito tóxico neurológico de DEHP.(79) Os resultados mostraram que a exposição a 1 nM, desencadeou um aumento significativo da concentração de ROS, levando a dano celular, tendo-se verificado que, em resposta ao mesmo, foi iniciado um processo de proliferação de astrócitos, na tentativa de assegurar proteção aos neurónios. Demonstrou-se ainda existir uma forte correlação entre a indução de *stress* oxidativo provocada pelo ftalato em estudo e neurotoxicidade, sendo que, aquando de uma exposição a altas concentrações (1 e 10 µM), o efeito protetor dos astrócitos se encontrava fortemente comprometido e a ocorrência de danos oxidativos no modelo *in vitro* testado foi significativa.

Além das populações já mencionadas, a neurotoxicidade de DEHP foi também observada nos nemátodos, *Caenorhabditis elegans*, na qual se verificou que uma exposição ao ftalato pode levar a uma acumulação intracelular de ROS e ainda inibir a expressão de genes necessários à diferenciação e funcionamento de neurónios AFD, essenciais à resposta termossensorial.(80)

Para terminar, salientar que, apesar de existirem dados que sustentem os efeitos deletérios de DEHP a nível cerebral, a exploração das consequências da sua exposição nas células gliais, células essenciais ao adequado funcionamento neuronal, é extremamente escassa, o que põe a descoberto uma janela de oportunidade. Por esse motivo, o presente trabalho de investigação focou-se no estudo do efeito de DEHP nesta população, especificamente em astrócitos.

1.3 Parabenos e metilparabeno

1.3.1 Identificação e caracterização

Os parabenos são compostos químicos caracterizados por se destinarem a ser utilizados como conservantes, quando incluídos na composição de diversos produtos, com o objetivo de prevenir o crescimento microbiano e evitar, assim, a deterioração dos mesmos, o que contribui para o aumento da sua vida útil e, consequentemente, da sua

segurança.(4) Por este motivo, são amplamente usados nas indústrias alimentar e farmacêutica e a sua primeira utilização data da década de 20.(4)

Qualquer produto que contenha água na sua composição, encontra-se, por defeito, mais suscetível à ação nociva de bactérias e fungos. Além deste ponto, também condições de conservação inadequadas a que os produtos podem ser expostos representam um fator acrescido que potencia a perda de características, integridade e qualidade dos mesmos.

Os parabenos podem ser encontrados de forma natural em algumas frutas e vegetais, além de que também são produzidos pelo próprio organismo humano.(81) Contudo, os utilizados comercialmente são produzidos, na sua totalidade, de forma industrial por via sintética. A sua obtenção dá-se através de uma reação de esterificação de ácido para-hidroxibenzóico (PHBA) com um álcool, como metanol, etanol ou n-propanol, existindo, por isso, uma estrutura química base comum entre os diversos parabenos, dado que têm origem na mesma molécula.(82) Desta forma, pode dizer-se, de um modo geral, que são ésteres do ácido 4-hidroxibenzóico, outra designação dada a PHBA, com álcoois de cadeia curta. De referir que uma característica da qual auferem clara vantagem face à substância na qual têm origem é o facto de apresentarem capacidade de desempenharem a sua função e manter a eficácia da mesma até níveis de pH de 8, o que corrobora a sua definição como conservantes de largo espetro.(83)

Dentro deste grupo de compostos, existem alguns mais amplamente utilizados, tais como: metilparabeno (MP), etilparabeno (EP), propilparabeno (PP), isopropilparabeno (IP), butilparabeno (BP), isobutilparabeno (IBP) e benzilparabeno (BzP), sendo MP e PP, de forma decrescente, os que ocupam os lugares de destaque.(84) Verifica-se que a sua aplicação ocorre, muitas vezes, em associação com outros conservantes, quer sejam parabenos ou mesmo de classes diferentes, por forma a aumentar o espetro de ação contra os microrganismos, maximizando o seu papel como conservante.(85) Os chamados parabenos de cadeia curta – MP e EP – por norma, são usados em combinação, ao passo que os restantes costumam surgir sozinhos.(85)

Das substâncias apresentadas, MP e PP são dos compostos classificados como geralmente reconhecido como seguro (GRAS) pela *Food and Drug Administration* (FDA), o que significa que foi demonstrada segurança decorrente da sua utilização nas condições previstas e é reconhecida, por entidades qualificadas, uma aplicação dos mesmos que não suscita preocupações consideráveis.(86, 87)

No caso concreto de MP, atendendo à sua aplicabilidade num alargado conjunto de produtos, a utilização destes de forma diária, repetida, combinada e em simultâneo, pode resultar numa exposição contínua não calculada. Apesar da definição de limites de concentração, tanto individuais como totais, num único produto final, pela *Cosmetic Ingredient Review* (CIR), a contribuição de vários parabenos contidos em múltiplos produtos não é considerada, o que abre uma possibilidade para a toxicidade inesperada por parte desta substância.(87)

De acrescentar que o composto em causa recebe também o nome de 4-hidroxibenzoato de metilo, éster metílico do PHBA, ou ainda NIPAGIN, sendo uma substância lipofílica, não volátil, quase inodora, que se apresenta na forma de pequenos cristais incolores ou de pó cristalino de cor branca, de fórmula molecular $C_8H_8O_3$ e massa molecular 152,15 g/mol, cuja estrutura química se encontra representada na Figura 3.(82) Tal como já referido, pode ser encontrado de forma natural, à semelhança dos restantes parabenos, em frutas como os mirtilos, no entanto, a sua obtenção para utilização em larga escala dá-se através da esterificação de PHBA com metanol.(88)

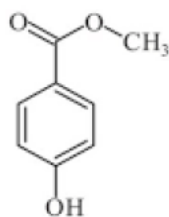


Figura 3 - Estrutura química de metilparabeno.(82)

1.3.2 Aplicações

Apesar de corresponderem apenas a uma pequena percentagem do produto final, os parabenos são aplicados extensivamente devido à função deveras essencial que desempenham. São assim encontrados em alimentos e bebidas; inúmeros produtos cosméticos e em artigos farmacêuticos como medicamentos.(87)

De referir que a inclusão destas moléculas na composição de qualquer produto, tem de ser inequívoca e obrigatoriamente declarada e, por isso, figurar no rótulo do mesmo na secção destinada à listagem dos ingredientes.

1.3.3 Vias de exposição

Qualquer contacto, seja ele cutâneo, por ingestão ou por via parentérica, tanto diretamente com qualquer parabeno, como com produtos que os contenham,

representa uma via de exposição válida, sendo, no entanto, a primeira a mais prevalente, atendendo ao tipo de artigos aos quais os compostos são adicionados.(89)

1.3.4 Toxicocinética

No que concerne ao comportamento cinético de parabenos, aquando de uma exposição oral aos mesmos, verifica-se que, após a sua absorção intestinal, se dá a sua distribuição para alguns órgãos, como é o caso do fígado, seguindo-se a sua rápida metabolização e, por último, a sua excreção por via renal e biliar, sendo a primeira merecedora de maior destaque dado que é a principal.(90)

De um modo geral, a forma primordial de metabolismo de parabenos ocorre por meio de uma reação de hidrólise, originando o seu metabolito primário PHBA.(90) Além desta via, os parabenos podem também sofrer reações de conjugação de glucuronidação, de sulfatação e de conjugação com glicina, que se encontram, respetivamente, na síntese dos seus seguintes metabolitos: glucuronidados, sulfatados e ácido para-hidroxihipúrico (PHHA) (Figura 4).(90)

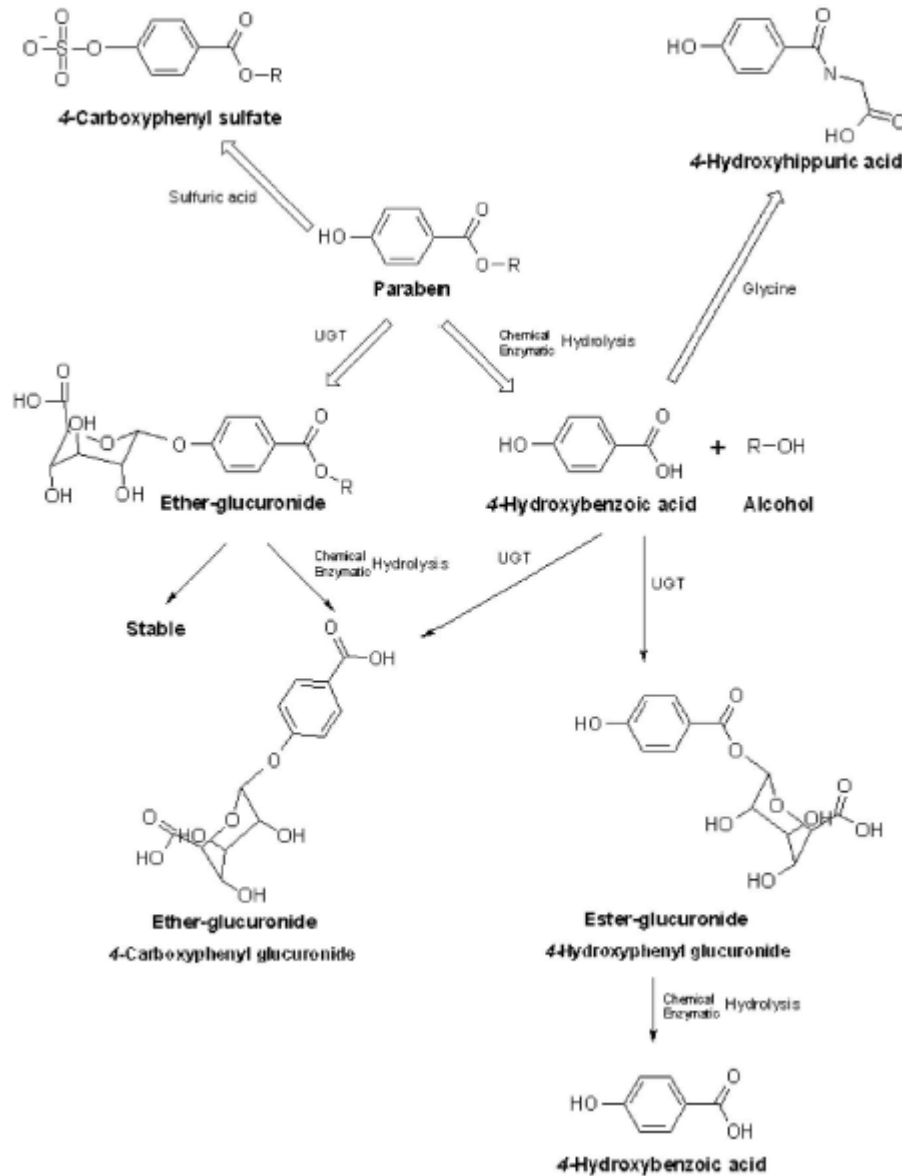


Figura 4 - Representação esquemática geral das vias metabólicas de parabenos.(90)

No caso concreto de MP, sabe-se ainda que o composto, ainda que seja amplamente metabolizado, não o é na sua totalidade, particularmente se a sua exposição ocorrer através da pele ao invés do que sucede com uma administração oral, uma vez que as enzimas cutâneas não detêm a capacidade de processar o composto por completo, o que conduz a que uma parte da sua forma inalterada fique retida no organismo, sugerindo-se, assim, a sua permanência no tecido por mais tempo, o que incrementa o risco de acumulação.(91-93) Tal facto é percecionado pela deteção da molécula intacta na urina, após uma exposição cutânea a produtos contende MP, além de ser igualmente possível encontrar os seus restantes metabolitos no referido fluido.(93)

Referir que uma parte significativa da utilização de parabenos é feita em produtos cosméticos e que o sexo feminino é o que aplica, em média e de forma diária, maior quantidade destes artigos de cuidado pessoal, quando comparado com o sexo masculino, estimando-se, por isso, que o primeiro grupo apresente níveis quatro vezes superiores de parabenos na urina.(93-96)

No que à toxicidade diz respeito, a globalidade das opiniões científicas baseadas em investigações com ratos, coelhos e ovelhas aponta no sentido de reconhecer aos parabenos e, em particular a MP, uma baixa toxicidade aguda por exposição oral.(82) Através do teste de Ames direcionado para bactérias e leveduras, o MP não revelou ser mutagénico, contudo, teve a capacidade de induzir danos cromossómicos em ensaios *in vitro* em células de mamíferos, mas não em ratos. Não obstante, os efeitos nocivos que lhe são imputados relacionam-se com o seu potencial carcinogénico, disruptor do sistema endócrino, prejudicial para o sistema linfático e lesivo para a pele, explanados com detalhe seguidamente.(84, 88)

A ação carcinogénica de MP parece estar relacionada com a indução de dano oxidativo mitocondrial e no próprio material genético.(88) Este dano surge associado à exposição a radiação ultravioleta (UV), tendo em consideração uma aplicação cutânea de MP e a absorção e metabolização que ocorre localmente. A partir da irradiação com luz solar de uma solução aquosa de MP em tecido dérmico, verificou-se a formação de PHBA e de 3-hidroxi metilparabeno (MP-3OH), cujos efeitos genéticos foram avaliados num ensaio *in vitro*, realizado em timo de bezerro, através da formação de 8-oxo-2'-deoxiguanosina (8-oxodG), um marcador de dano oxidativo no ADN. Constatou-se que PHBA se encontrava inativo, mas que, por oposição, MP-3OH, quando metabolizado, estaria na origem de ácido protocatecúico, um composto com capacidade de induzir danos no ADN.(97) Além disso, também se verificou um incremento significativo da frequência da ocorrência de danos no ADN.(88) Para além do potencial carcinogénico, o MP pode estar na origem de danos graves na pele, pela ação combinada da irradiação da luz solar e da sua aplicação dérmica. Os resultados mencionados lançam grandes preocupações, na medida uma percentagem substancial dos produtos em que os parabenos e o MP são aplicados são cosméticos e estes, por sua vez, têm um uso cutâneo, o que cria a oportunidade de exposição das moléculas à luz solar e, por isso, o desenvolvimento dos efeitos referidos, além da produção de ROS e óxido nítrico em queratinócitos.(98) Uma situação que exemplifica a problemática descrita é a do uso de protetores solares, produtos estes especificamente criados para aplicação na pele previamente a uma exposição solar.

Sendo a pele o órgão do corpo humano com maior extensão, a aplicação de produtos cosméticos direcionados, exatamente, para a utilização cutânea abre portas para o grande potencial de toxicidade dérmica dos parabenos. Neste sentido, casos de reações alérgicas e de hipersensibilidade, de dermatites de contacto e de irritação cutânea têm já sido reportados, ainda que não se tenha conseguido esclarecer de forma inequívoca a sua fisiopatologia e mesmo uma relação de causalidade.(88) No entanto, é unânime a opinião de que os efeitos irritantes de parabenos na pele, em particular de MP, ocorrem quando esta já se encontra fragilizada e com algum tipo de trauma, estado este em que a mesma se encontra mais facilmente sensibilizada por possíveis alergénios, em comparação com pele saudável. Tal fenómeno é designado pelos autores e conhecido como “paradoxo parabeno”, segundo o qual se afirma que a pele, quando já apresenta indícios de reação alérgica, é mais facilmente sensibilizada por alergénios de contacto, como é o caso dos parabenos, comparativamente à pele considerada normal, acreditando-se que os indivíduos sensíveis aos compostos em causa têm a capacidade de os tolerar se os mesmos forem aplicados na pele sã.(82, 83, 88)

Acrescentando, ao investigar a utilização tópica de parabenos no desenvolvimento de hipersensibilidade cutânea, através da avaliação da incidência de *patch tests* positivos em doentes que sofriam de dermatite, detetou-se que apenas 3 % dos 1 200 indivíduos testados acusavam sensibilização por parabenos.(88)

Os parabenos podem também causar danos em células CHO, células de ovário de hamster chinês, especificamente no ADN; podem influenciar a secreção de enzimas lisossómicas em linfócitos; e podem ainda afetar a função mitocondrial de hepatócitos de rato.(88, 99, 100)

Acredita-se também que os parabenos possam exibir atividade estrogénica, permitindo que se liguem a recetores de estrogénio (ER) e mimetizem a atividade da molécula endógena, o que terá interferência na expressão genética e regulação do crescimento de células responsivas a estrogénio.(101) Neste sentido, suspeita-se que os parabenos possam ter alguma correlação com o surgimento de cancro da mama, um tipo de tumor que pode ser afetado pelos estrogénios.(102)

Através de investigações *in vitro* recorrendo a linhas celulares de cancro da mama – HELN, HELN ER-alfa e HELN ER-beta – procurou-se medir a atividade estrogénica dos diversos parabenos, tendo-se mostrado um decréscimo no efeito estrogénico proporcional ao aumento da cadeia carbonada.(88) Na sequência deste estudo, analisou-se ainda o efeito de PHBA, onde o grupo alquilo já não se encontra presente,

com o de MP, molécula que apresenta a cadeia lateral mais curta dentro da classe dos parabenos.(103) Foi possível mostrar que, quanto mais curta for a cadeia alquílica mais reduzida será a atividade estrogénica, sendo o MP o composto menos lesivo neste contexto, logo a seguir a PHBA.

Verificou-se ainda na linha celular MCF-7 a capacidade dos parabenos em promoverem a proliferação de células de cancro da mama.(104)

Por outro lado, aponta-se para a possibilidade da indução de danos reprodutivos, devido à interferência na expressão do gene que codifica para o recetor de progesterona, bem como uma desregulação do sistema androgénico, fruto da capacidade dos parabenos interferirem com os respetivos recetores.(88)

Relativamente ao sistema linfático, a utilização de parabenos em produtos cosméticos, como desodorizantes e antitranspirantes aplicados na região axilar, conduziram à teoria da influência destes compostos no desenvolvimento de cancro da mama, dada a grande prevalência de gânglios linfáticos nesta zona corporal e a absorção cutânea rápida e em larga escala que é feita dos mesmos nesta área.(102)

Além da utilização dos cosméticos, detetou-se ainda que, no ramo alimentar, o contacto com alimentos contendo parabenos apenas raramente podia estar na origem de dermatite cutânea aquando da manipulação e preparação dos referidos produtos.(88) Além disso, no caso da ingestão dos mesmos, verificou-se não parecer existir necessidade de implementação de dietas com restrição de parabenos no caso de pessoas sensíveis aos mesmos, uma vez que o consumo de alimentos contendo os conservantes em questão não revela induzir novamente fenómenos de dermatite já experimentada ou exacerbar manifestações presentes.(88)

Por seu turno, quando se efetua uma administração parentérica de medicamentos contendo parabenos, há relatos da ocorrência de manifestações sistémicas de reação alérgica no caso de indivíduos previamente sensibilizados aos compostos por uma exposição tópica, tendo-se detetado, no caso específico de MP, o surgimento de erupções cutâneas e urticária.(105)

A nível ocular, dados obtidos em células epiteliais da glândula meibomiana humana, mostraram que a exposição a parabenos em concentrações aprovadas para uso humano (0,4 %) conduziu, em poucas horas, à atrofia e morte celular, revelando-se substâncias tóxicas para a córnea, conjuntiva e olho no seu global.(106, 107)

No que concerne aos efeitos neurológicos atribuídos a parabenos, existe a descrição do caso de um doente que terá desenvolvido paraplegia após quimioterapia intratecal, que continha 6,4 mg de MP. Acredita-se que o parabeno presente no fármaco citotóxico poderá ter causado danos nas raízes nervosas espinhais no espaço subaracnoideu.(83)

Estudos realizados em células PC12, uma linha celular de feocromocitoma de rato, e neurónios de raiz dorsal (DRG) de rato, sugeriram que diversos ingredientes cosméticos como o caso de parabenos, em particular MP, exerceram efeitos significativos sobre as propriedades elétricas das células neuronais, nomeadamente, inibindo a corrente de potássio, afetando o desempenho de neurónios.(83, 108)

Referir ainda que, além de se desconhecer com robustez a maioria dos mecanismos de toxicidade associados a parabenos no geral e a MP de forma específica, uma dificuldade acrescida que se encontra neste âmbito relaciona-se com a determinação de doses de exposição consideradas lesivas, uma vez que as mesmas não podem ser previstas nem estimadas com precisão apenas com base nas concentrações urinárias detetadas, dado que os vários compostos têm diferentes taxas de metabolização em PHBA.(109, 110) Além disso, atendendo à diversidade de aplicações e usos que os produtos contendo estas substâncias têm, verifica-se tratar-se de uma exposição simultânea e contínua e, por isso, põe a descoberto a possibilidade de toxicidade cumulativa. Neste sentido, ainda que as moléculas sejam utilizadas tendo em conta as diretrizes de segurança decretadas pelas autoridades competentes, o conhecimento dos efeitos a longo prazo e de uma utilização combinada, inclusivamente, por faixa etária, apenas será possível levando a cabo investigações de carácter retrospectivo, entrando em linha de conta com uma exposição crónica.(88, 95)

Para terminar, tal como se constata através do levantamento de alguns dos estudos já realizados no tema apresentados ao longo da presente secção, do que se tem conhecimento até à data, no que concerne a investigações relativas à neurotoxicidade de MP em termos gliais, verifica-se que são ainda muito escassas.(Neste sentido e uma vez que se revela aliciente deslocar esforços com vista a melhor aprofundar a temática, o trabalho de investigação proposto procurou ir ao encontro da lacuna mencionada, à semelhança do referido para DEHP, tendo-se recorrido a um modelo celular de astrócitos.

1.4 Astrócitos

Os astrócitos são células gliais encontradas abundantemente ao longo de todo o sistema nervoso central (SNC), dispostas de forma ordenada nos espaços entre os neurónios e

caracterizadas por apresentarem forma de estrela (“astro” = estrela e “cito” = célula), um núcleo esférico e prolongamentos celulares.(111)

Existe um consenso quanto à sua considerável heterogeneidade, podendo distinguir-se dois subtipos com base na sua aparência morfológica e distribuição no SNC: astrócitos fibrosos e astrócitos protoplasmáticos.(112) Os primeiros estão tipicamente presentes na substância branca, onde é possível encontrar os axónios, enquanto os astrócitos protoplasmáticos, por oposição, têm lugar na substância cinzenta, onde se localizam os corpos celulares dos neurónios e respetivas dendrites. Apesar de distintos em termos celulares e de localização anatómica, ambos exercem o mesmo tipo de funções e estabelecem ligações entre si, através de junções comunicantes, com neurónios e com vasos sanguíneos. São sensíveis e excitados por aumentos de cálcio intracelular e, à semelhança dos neurónios, também os astrócitos expressam à sua superfície canais de sódio e potássio, todavia, não detêm a capacidade de gerar potenciais de ação.

Sendo os astrócitos células da glia, estes desempenham um conjunto de funções no sentido de assegurar a homeostase do SNC, resumindo-se em: fornecimento de nutrientes aos neurónios; regulação do fluxo iónico e sanguíneo; colaboração na comunicação sináptica; captação e libertação de neurotransmissores, com destaque para ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato; participação no processo imunológico através da produção e secreção de citocinas; manutenção da barreira hematoencefálica (BHE); e ainda reparação de danos tecidulares.(111)

Pormenorizando, a sua tarefa de suporte metabólico de neurónios é conseguida através das inúmeras ligações a vasos sanguíneos, o que permite o fornecimento de glicose, mas também o armazenamento de glicogénio, essencial para assegurar a atividade neuronal em condições de hipoglicémia ou de elevado consumo energético, tendo uma manifestação mais apreciável em zonas de forte densidade sináptica.(113, 114)

Relativamente à regulação iónica e sanguínea, uma vez que os astrócitos estabelecem conexão com vasos sanguíneos, verifica-se a ocorrência de trocas bidirecionais, o que inclui o próprio fluxo sanguíneo e de iões, conduzindo, conseqüentemente, à regulação de pH, de forma a assegurar o correto funcionamento do organismo. Tal acontece porque os astrócitos são células produtoras de mediadores moleculares, como prostaglandinas (PG), óxido nítrico e ácido araquidónico (AA), moléculas envolvidas na manutenção da circulação sanguínea.(113, 114)

Em resposta à atividade neuronal, os astrócitos detêm a capacidade de controlar a produção, secreção e recaptação de neurotransmissores, daí que lhes seja reconhecido um papel de destaque na comunicação sináptica. Além disso, são células que fazem parte da constituição da própria BHE, intervindo na filtração que ocorre através desta e seleção da passagem de moléculas em função do seu tamanho e polaridade.(113, 114)

Por último, a reparação de danos tecidulares por parte dos astrócitos é levada a cabo devido à sua capacidade de produção de fatores de crescimento como resposta a estímulos lesivos para o organismo. Este processo encontra-se associado a um fenómeno de astrogliose ou reatividade astrocitária, através do qual se pode verificar hipertrofia de astrócitos. Além disso, a proteína glial fibrilar (GFAP) pode também ela ser alvo de alterações neste âmbito, sofrendo sobre-expressão e, por isso, frequentemente usada como marcador de astrócitos em ensaios de imunocitoquímica (ICQ).(112, 115)

Importa ainda referir que, tratando-se os astrócitos de células com tamanha importância no bom funcionamento neurológico, qualquer perturbação da homeostase por patologias ou lesões cerebrais pode desencadear reatividade astrocitária que se podem manifestar pelo ganho de funções anormais por parte da célula ou pela perda da sua capacidade para exercer as funções normais, mas também através de mecanismos de proteção do tecido neuronal.(115, 116) Este processo pode desencadear um efeito neuroprotetor ao atuar como defesa, mas também conduzir a consequências prejudiciais e morte celular. A título de exemplo, uma vez que os astrócitos são das células com um papel de destaque na defesa do tecido nervoso contra ROS, esta proteção encontra-se comprometida aquando de um episódio de reatividade astrocitária, na medida em que leva à diminuição da sua capacidade de sequestrar as moléculas causadoras de dano tecidular e, conseqüentemente, a um aumento das mesmas em circulação, induzindo processos oxidativos subsequentes. Em paralelo, os astrócitos, no seu estado reativo, são eles próprios mais vulneráveis a desregulação metabólica, o que faz com que também eles sejam indutores de *stress* oxidativo.(115, 116) Por outro lado, tal como já referido, ao interferirem na regulação dos níveis de neurotransmissores na fenda sináptica, quando reativos, desencadeiam um incremento de glutamato no espaço extracelular, uma sobre-estimulação dos seus recetores e fenómenos de excitotoxicidade glutamatérgica que podem culminar em morte neuronal.(115, 116)

Por último, ressaltar que os astrócitos desempenham um importante papel na manutenção e proteção do sistema nervoso, no entanto, sabe-se também que os

mesmos podem responder a vários estímulos de diferentes formas, inclusivamente com alteração do seu fenótipo e funções, podendo tornar-se citotóxicos. Neste sentido, uma vez que os dados relativos ao efeito de DEHP e de MP neste tipo celular são praticamente inexistentes, demonstra-se importante clarificar de que forma estas células respondem à exposição aos aditivos mencionados e se participam na ação neurotóxica destes compostos ou se respondem maioritariamente com ações neuroprotetoras.

2 Objetivos

Atendendo ao uso fortemente disseminado que DEHP e MP têm à escala global e à importância reconhecida aos astrócitos no adequado funcionamento neurológico, revelou-se oportuno indagar e aprofundar a influência dos referidos compostos na resposta dada por estas células gliais face às exposições em estudo.

Assim sendo, realizaram-se estudos concentração-efeito em termos de viabilidade celular em culturas primárias de astrócitos corticais de rato com vista a averiguar o impacto direto dos aditivos em investigação na população astrocitária.

Por outro lado, analisaram-se marcadores de reatividade com o intuito de compreender de que forma estas células gliais reagem quando expostas aos compostos em investigação, mais concretamente, compreender se a resposta dada se relaciona com uma ação citotóxica ou, em oposição, protetora do SNC.

3 Materiais e métodos

3.1 Animais e cultura celular

Para obtenção de culturas primárias de astrócitos, o presente estudo recorreu a ratos *Wistar*, com três a cinco dias provenientes do biotério do Centro de Investigação em Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI).

O sacrifício dos animais foi realizado assegurando o menor sofrimento possível para os mesmos e seguindo princípios éticos de manipulação animal, efetuando o procedimento de decapitação de forma rápida, após alguns minutos de dessensibilização por hipotermia para diminuir a sua sensibilidade ao corte da medula espinhal.

Após a execução do sacrifício, efetuou-se cuidadosamente a extração do cérebro, passando o órgão a ser mantido submerso a partir desse momento em tampão fosfato salino (PBS) (NaCl 140 mM, KCl 2,7 mM, KH_2PO_4 1,5 mM e Na_2HPO_4 8,1 mM, com pH a 7,4). Foi feito o isolamento do córtex e a remoção exaustiva das meninges com o auxílio de uma lupa. O córtex foi seccionado em pequenos fragmentos e transferido para um tubo contendo cerca de 5 mL de PBS frio para lavagem. Aguardou-se uns minutos até que o todo o tecido sedimentasse, procedeu-se à remoção e descarte da solução e substituição por cerca de 3 mL de PBS frio. Realizou-se digestão mecânica do tecido para obtenção de uma suspensão celular, através de passagens sucessivas do tecido imerso em PBS por pontas estéreis com orifícios de tamanhos sequencialmente menores. Centrifugou-se a suspensão obtida a 1500 rpm durante 3 minutos, descartou-se o sobrenadante e foi rigorosamente adicionado ao *pellet* em cada tudo 1 mL por animal de meio de cultura de astrócitos (M10C-G) (10 % de soro fetal bovino (FBS) não inativado, 0,75 % de glicose a 35 %, 0,12 % de estreptomicina/penicilina, 0,02 % de insulina em meio mínimo essencial (MEM), com pH a 7,2). Procedeu-se à ressuspensão e homogeneização manual por inversão da suspensão celular em M10C-G. Passou-se à contagem de células viáveis em câmara de Neubauer, efetuando uma diluição 1:1 da suspensão celular obtida em azul tripano. Após contagem das células viáveis, estas foram plaqueadas a uma densidade de $0,06 \times 10^6$ células por poço em placas de 48 poços, previamente revestidas com poli-D-lisina (PDL), e a uma densidade de $0,14 \times 10^6$ células por poço em placas de 24 poços, igualmente revestidas com PDL, estas últimas destinadas ao ensaio de ICQ. As culturas foram mantidas na incubadora a 37 °C com uma atmosfera de 95 % de ar e 5 % de CO_2 , durante 2 horas e 30 minutos, de forma a garantir a sua adesão e pudessem iniciar a sua replicação. Findo este período, foram submetidas a um processo de lavagem com MEM frio por duas vezes para remover

neurónios presentes na cultura e incubadas novamente nas mesmas condições anteriormente mencionadas. Após cinco dias em cultura, atingiu-se a confluência celular desejada, cerca de 70 %, tendo-se procedido à mudança de meio nesta altura. A incubação dos astrócitos com DEHP e MP foi efetuada durante 24 horas, tendo-se testado as seguintes concentrações: 0,1 mM; 0,2 mM; 0,3 mM; 0,4 mM e 0,5 mM para DEHP e 1 mM; 2 mM; 3 mM; 3,5 mM; 4 mM; 4,5 mM e 5 mM para MP.

3.2 Avaliação da viabilidade astrocitária após exposição a di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno

O ensaio de brometo de 3-(4,5- dimetiliazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio (MTT) é um ensaio colorimétrico usado para determinar a viabilidade celular. Em células viáveis, o MTT, de cor amarela, é metabolizado em cristais de formazano de cor roxa, por ação das desidrogenases succínicas mitocondriais, dependentes de dinucleótido de nicotinamida e adenina (NADH). Os cristais formados são posteriormente dissolvidos num solvente orgânico originando uma solução arroxeadada, cuja intensidade da cor é diretamente proporcional à quantidade de células metabolicamente ativas existentes. A absorvância das soluções é medida num espectrofotómetro, a um comprimento de onda entre 500 e 600 nm, recorrendo a uma placa de 96 poços.

Após 24 horas de incubação dos astrócitos com os compostos em estudo foi efetuado o ensaio de MTT. Removeu-se o meio de cultura e procedeu-se à incubação das células com a solução de MTT 0,5 mg/mL em meio Krebs (NaCl 118 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,5 mM, MgSO₄ 1,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM e glicose 11 mM, com pH a 7,4), durante 1 hora, a 37 °C e na ausência de luz. Aspirou-se a solução de MTT e dissolveram-se os cristais formados com uma solução de HCl 0,04 M em isopropanol. Efetuou-se agitação da placa até à dissolução completa dos precipitados e procedeu-se à leitura da absorvância numa placa de 96 poços, a 570 nm e usando o filtro de referência de 620 nm, recorrendo a um leitor de microplacas de ensaios *Enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA).

3.3 Avaliação de marcadores astrocitários

O ensaio de ICQ tem como objetivo identificar marcadores celulares, que permitem caracterizar a cultura celular em estudo, identificar e diferenciar células normais e alteradas, além de quantificar as mesmas.

O ensaio de ICQ foi iniciado com a fixação das células com paraformaldeído (PFA) a 4 %, à temperatura ambiente durante 10 minutos, tendo-se, posteriormente,

promovido a permeabilização das células com Triton X-100 a 1 % em PBS, durante 5 minutos. Seguiu-se a incubação das células com 20 % de soro fetal de bezerro (FCS) em PBS contendo 0,1 % de Tween-20, uma solução de bloqueio, à temperatura ambiente durante 1 hora. Fez-se a incubação das células com os anticorpos primários anti-GFAP (1:2000) e anti-C3 (1:500), provenientes de coelho e rato, respetivamente, previamente diluídos em PBS contendo 0,1 % de Tween-20 (PBST) com 1 % de FCS, a 4 °C durante 20 horas. Findo este período, efetuou-se a lavagem das células com PBST por seis vezes durante 15 minutos, de modo a remover os anticorpos primários não ligados. Seguidamente, procedeu-se à incubação das células com os anticorpos secundários anti-imunoglobulina de coelho conjugado com o fluoróforo Alexa[®] 546 (1:1000) e anti-imunoglobulina de rato conjugado com o fluoróforo Alexa[®] 488 (1:1000), previamente diluídos em PBST com 1 % de FCS, a 4 °C durante 20 horas. Após terminar este passo, as células foram lavadas com PBST igualmente com o objetivo de remoção dos anticorpos não ligados. Incubou-se com a solução de Hoechst 33342 (1:1000), um marcador nuclear, previamente diluído em PBST com 1 % de FCS, durante 10 minutos. Procedeu-se novamente à lavagem das células com PBST por seis vezes durante 15 minutos, para remover Hoechst 33342 não ligado. Finalmente, montaram-se as lamelas utilizando o meio de montagem fluorescente DAKO, tendo-se tido o cuidado de efetuar previamente uma limpeza das lâminas com água destilada e álcool. Selaram-se as preparações com verniz e as mesmas foram armazenadas a 4 °C, ao abrigo da luz, até à sua observação ao microscópio de fluorescência Axio Imager.Z2 Zeiss[®], utilizando uma objetiva de 63x, e correspondente aquisição de imagens.

Procedeu-se à realização de uma a duas experiências independentes, com três lamelas por condição experimental e à aquisição de dez campos por lamela, mantendo-se constantes os parâmetros aplicados nas capturas das imagens. Nas imagens adquiridas foram contadas as células totais e as marcadas para GFAP e/ou C3 em cada campo.

O ensaio descrito foi encarado como um ensaio preliminar no âmbito do presente trabalho, na medida em que o ensaio não foi repetido o número de vezes suficientes para garantir a representatividade dos resultados obtidos.

3.4 Análise estatística

Os resultados apresentados encontram-se expressos como média \pm erro padrão da média (SEM), em percentagem de controlo ou número de astrócitos (células GFAP⁺) ou astrócitos positivos para C3, relativamente ao total de células, estimado pelo número de núcleos marcados para Hoechst 33342, ou ainda número de células em valor absoluto. O número de experiências independentes realizadas encontra-se indicado nas

respetivas figuras. Cada condição experimental foi testada em quintuplicado (ensaio de MTT) ou triplicado (ensaio de ICQ).

Para efetuar o tratamento dos dados obtidos e as correspondentes análises estatísticas, recorreu-se ao software GraphPad Prism® 8.0.1. Comparações múltiplas, isto é, entre mais de dois grupos de dados, no caso grupos de exposição vs. grupos controlo, foram efetuadas por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Dunnnett*, ao passo que a significância estatística entre um grupo de dados e o respetivo grupo controlo foi analisada utilizando o teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Bonferroni*. De referir que os resultados apresentados foram considerados estatisticamente significativos para valor de $p < 0,05$.

4 Apresentação e discussão crítica de resultados

4.1 Apresentação e interpretação de resultados

4.1.1 Avaliação da viabilidade astrocitária após exposição a di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno

De forma a avaliar o efeito de diferentes concentrações de DEHP e de MP na viabilidade astrocitária, recorreu-se ao ensaio de MTT. As concentrações testadas foram: 0,1 mM; 0,2 mM; 0,3 mM; 0,4 mM e 0,5 mM de DEHP e 1 mM; 2 mM; 3 mM; 3,5 mM; 4 mM; 4,5 mM e 5 mM de MP. Estas concentrações foram escolhidas tendo por base dados publicados referentes a investigações anteriores mencionadas ao longo da secção “1 Introdução teórica”, mas também uma fase de otimização de condições experimentais realizada já no âmbito laboratorial do presente trabalho.

Os resultados apresentados mostram que a exposição de astrócitos a DEHP, durante 24 horas, induziu um aumento da redução de MTT na gama de concentrações testada (0,1 mM a 0,5 mM), comparativamente ao grupo controlo – dimetilsulfóxido (DMSO) – o que, provavelmente, reflete um incremento no número de células viáveis, não existindo, contudo, diferenças significativas entre as várias concentrações testadas (Figura 5).

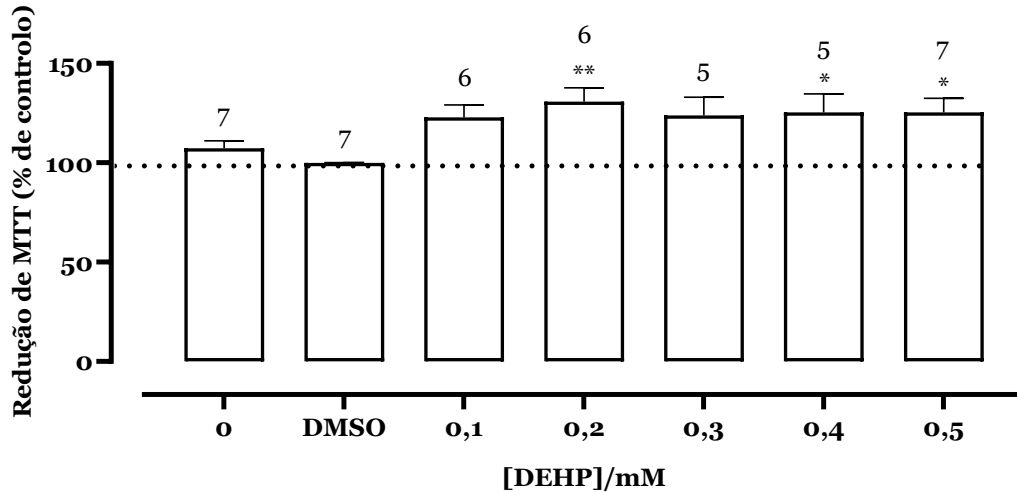


Figura 5 - Redução de MTT por cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de DEHP entre 0,1 mM e 0,5 mM, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em percentagem de controlo (DMSO), definido como 100 %, e representam a média \pm SEM obtida através da realização de cinco a sete experiências independentes, como indicado sobre cada barra, realizadas em quintuplicado. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Dunnett*, considerando * $p < 0,05$ e ** $p < 0,01$ quando feita a comparação com o grupo controlo.

Relativamente ao MP, os resultados obtidos mostram uma diminuição da redução de MTT em cultura de astrócitos exposta a concentrações entre 1 mM e 5 mM, durante 24 horas, comparativamente ao grupo controlo – etanol (EtOH) – o que reflete um decréscimo do número de células viáveis. Esta diminuição foi estatisticamente significativa para concentrações superiores a 3 mM de MP ($41,8 \pm 12,3$ %) (Figura 6).

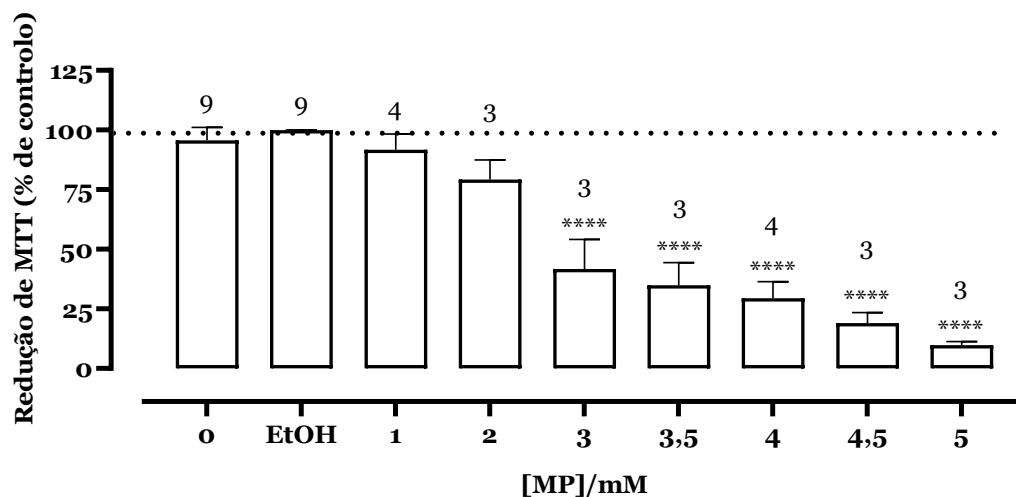


Figura 6 - Redução de MTT por cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de MP entre 1 mM e 5 mM, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em percentagem de controlo (EtOH), definido como 100 %, e representam a média \pm SEM obtida através da realização de três a nove experiências independentes, como indicado sobre cada barra, realizadas em quintuplicado. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Dunnett*, considerando **** $p < 0,0001$ quando feita a comparação com o grupo controlo.

4.1.2 Avaliação de marcadores astrocitários

De modo a avaliar as alterações nos marcadores astrocitários induzidas pela exposição a DEHP e MP, durante 24 horas, foi realizado um ensaio de ICQ, onde se testaram as seguintes concentrações: 0,1 mM e 0,2 mM para DEHP e 1 mM e 3 mM para MP. Estas concentrações foram escolhidas com base nos ensaios de MTT previamente realizados, tendo-se selecionado, para ambos os compostos, uma concentração à qual não ocorreu efeito significativo (0,1 mM para DEHP e 1 mM para MP) e uma concentração que desencadeou efeitos notórios (0,2 mM para DEHP e 3 mM para MP).

Foi determinado o efeito dos dois compostos no número de astrócitos existentes, estimado pela marcação de células pelo marcador astrocitário GFAP, e no número de astrócitos reativos, pela contagem das células que expressam o marcador neuronal C3.

As Figuras 7 e 8 correspondem a imagens representativas da marcação obtida para a proteína astrocitária GFAP (a vermelho nas imagens) e para a proteína de complemento C3, característica de astrócitos reativos (a verde nas imagens), em culturas de astrócitos corticais expostas a DEHP e MP durante 24 horas. Os núcleos celulares foram corados com Hoechst 33342 (a azul nas imagens).

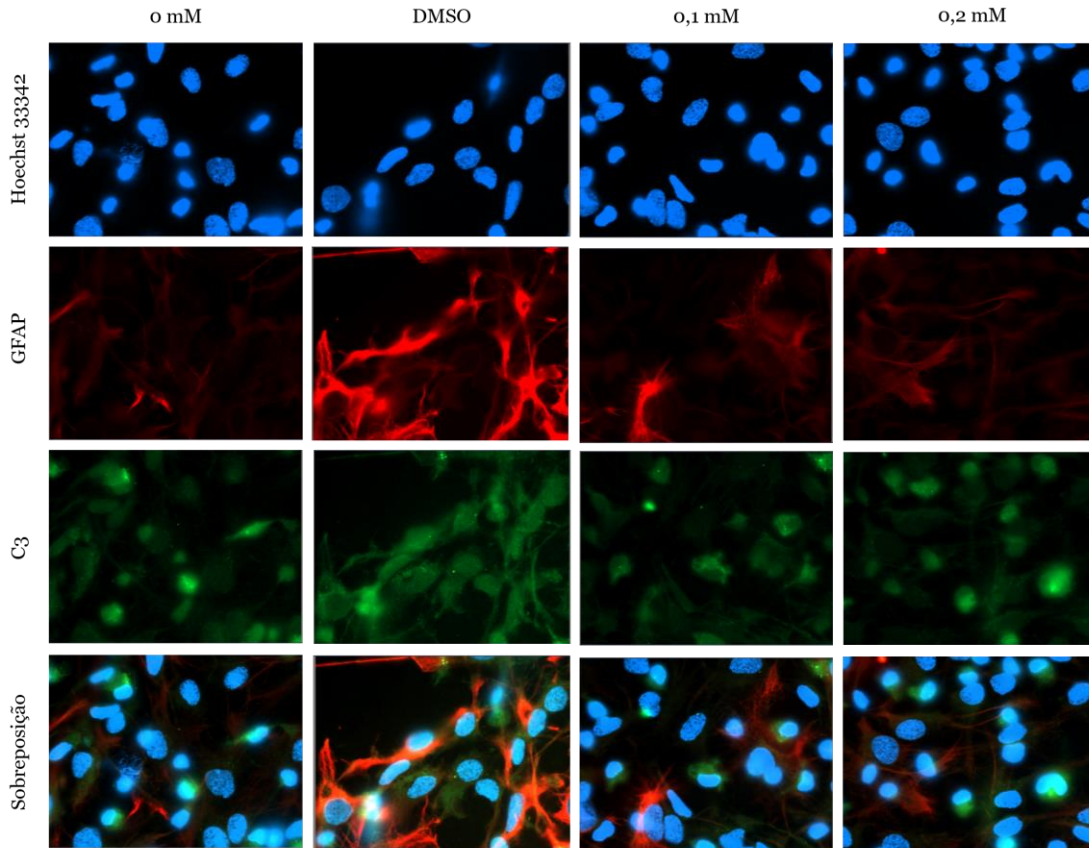


Figura 7 - Imagens representativas de marcações por ICQ em cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas. As aquisições foram efetuadas num microscópio de fluorescência Axio Imager.Z2 Zeiss®, utilizando uma objetiva de 63x.

No que diz respeito ao MP, as imagens adquiridas parecem mostrar existir um aumento da intensidade de marcação visualmente perceptível para GFAP, na gama de concentrações testada (1 mM e 3 mM) (Figura 8).

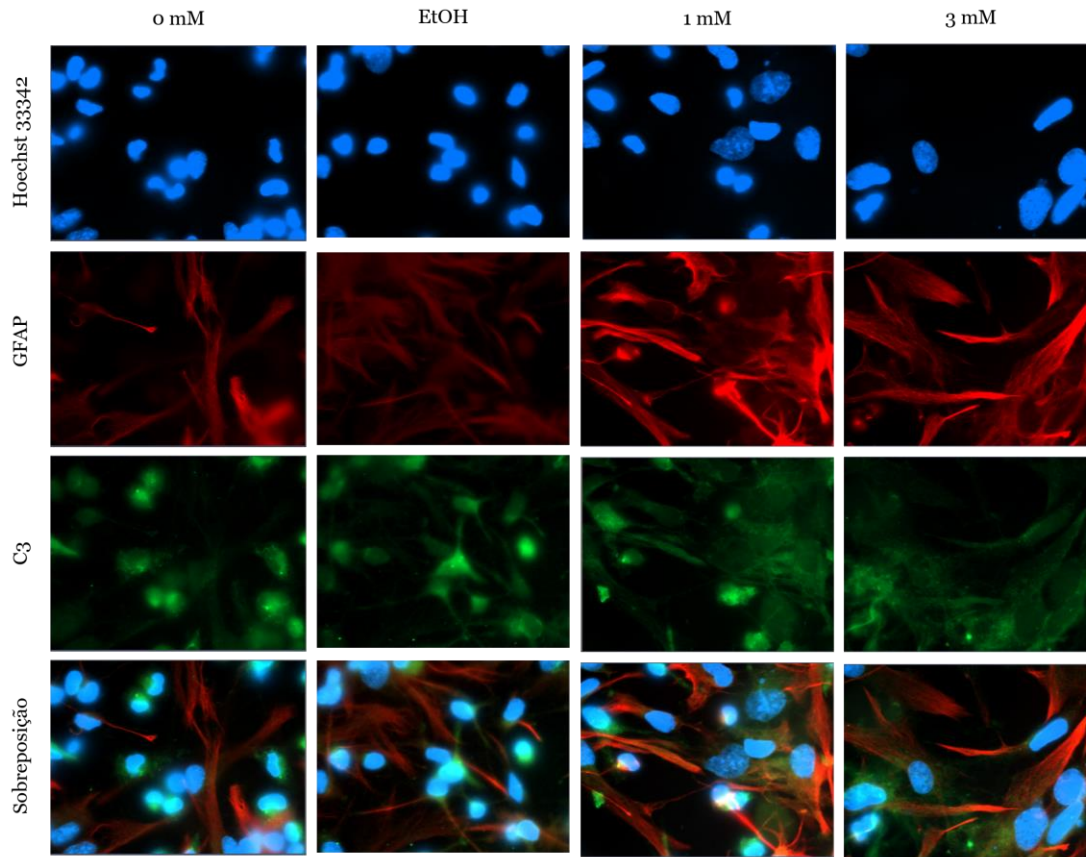


Figura 8 - Imagens representativas de marcações por ICQ em cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas. As aquisições foram efetuadas num microscópio de fluorescência Axio Imager.Z2 Zeiss®, utilizando uma objetiva de 63x.

Em cada campo foram quantificadas as células totais (núcleos celulares corados com Hoechst 33342) e as células marcadas para GFAP e/ou C3. Os resultados obtidos encontram-se apresentados nas Figuras 9, 10 e 11 para DEHP e nas Figuras 12, 13 e 14 para MP.

Relativamente às culturas expostas a DEHP durante 24 horas, os resultados obtidos mostram um aumento do número total de células, dado pela marcação de núcleos com Hoechst 33342, na gama de concentrações testada (0,1 mM e 0,2 mM), comparativamente ao grupo controlo (Figura 9). Os resultados mostram ainda uma diminuição do número total de células correspondente ao grupo controlo em comparação com 0 mM de DEHP.

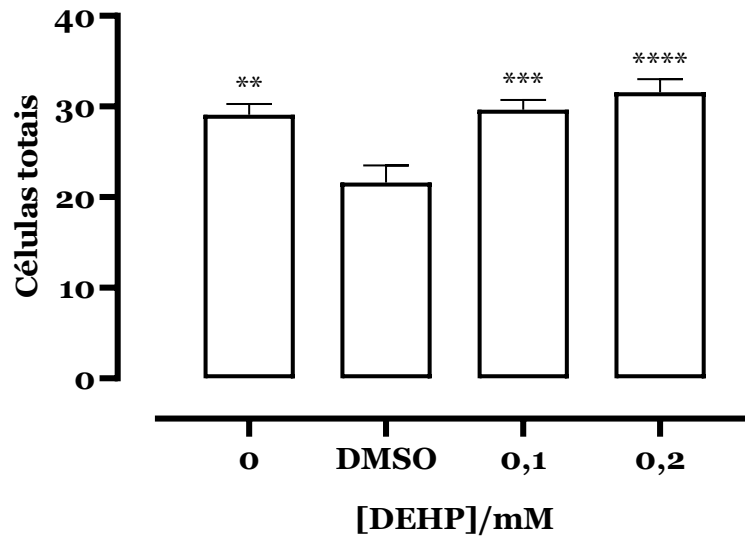


Figura 9 - Quantificação do número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em número absoluto de células e representam a média \pm SEM das contagens realizadas entre 19 e 27 campos. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Bonferroni*, considerando ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$ quando feita a comparação com o grupo controlo.

Quanto à marcação para GFAP, os resultados obtidos mostram um aumento do número de células com marcação para GFAP, por total de células contabilizadas, na gama de concentrações de DEHP testada (0,1 mM e 0,2 mM), durante 24 horas, comparativamente ao grupo controlo (Figura 10).

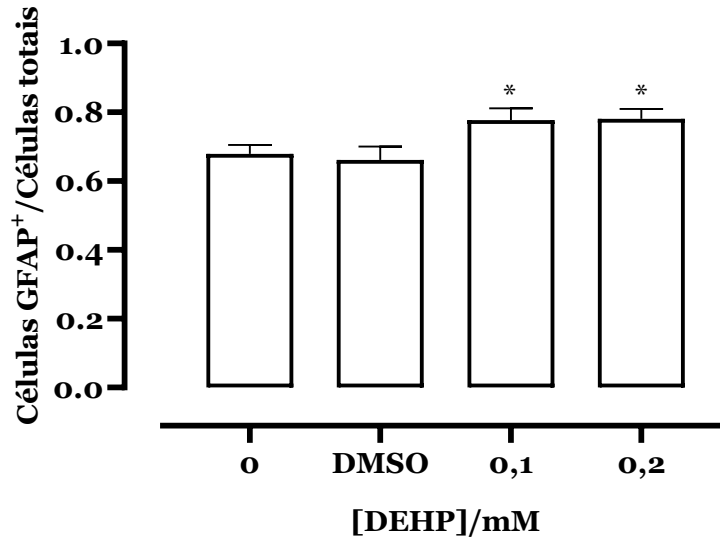


Figura 10 - Quantificação do número de células que expressam GFAP em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em número de astrócitos relativamente ao número total de células e representam a média \pm SEM das contagens realizadas entre 19 e 27 campos. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Bonferroni*, considerando * $p < 0,05$ quando feita a comparação com o grupo controlo.

A quantificação da marcação para C3 mostrou que a exposição da cultura primária de astrócitos a DEHP nas concentrações testadas (0,1 mM e 0,2 mM), durante 24 horas, não provocou alterações significativas no número de células marcadas para C3, comparativamente ao grupo controlo (Figura 11).

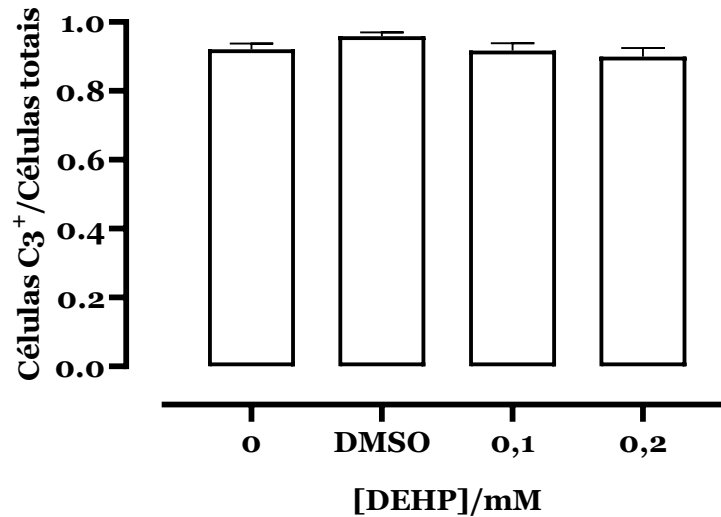


Figura 11 - Quantificação do número de células que expressam C3 em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 0,1 mM e 0,2 mM de DEHP, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em número de células C3⁺ relativamente ao número total de células e representam a média \pm SEM das contagens realizadas entre 19 e 27 campos. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Bonferroni*, não existindo, no entanto, diferenças estatisticamente significantes quando feita a comparação com o grupo controlo.

Relativamente aos ensaios em que foi feita a exposição a MP na gama de concentrações em estudo (1 mM e 3 mM), durante 24 horas, foi observada uma diminuição do número total de células, dado pela marcação de núcleos com Hoechst 33342, comparativamente ao grupo controlo (Figura 12).

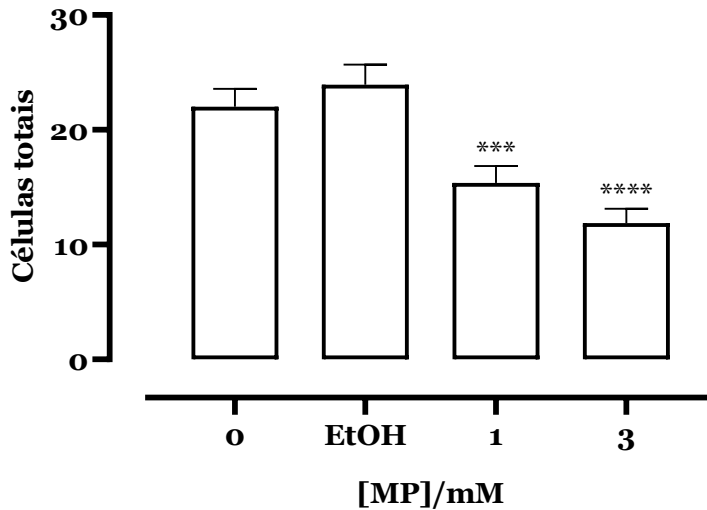


Figura 12 - Quantificação do número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em número absoluto de células e representam a média \pm SEM das contagens realizadas entre 30 e 40 campos. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Bonferroni*, considerando *** $p < 0,001$ e **** $p < 0,0001$ quando feita a comparação com o grupo controlo.

Quanto à marcação para GFAP, os resultados obtidos mostram um aumento do número de células com marcação para GFAP, por total de células contabilizadas, na gama de concentrações de MP testada (1 mM e 3 mM), durante 24 horas, comparativamente ao grupo controlo (Figura 13).

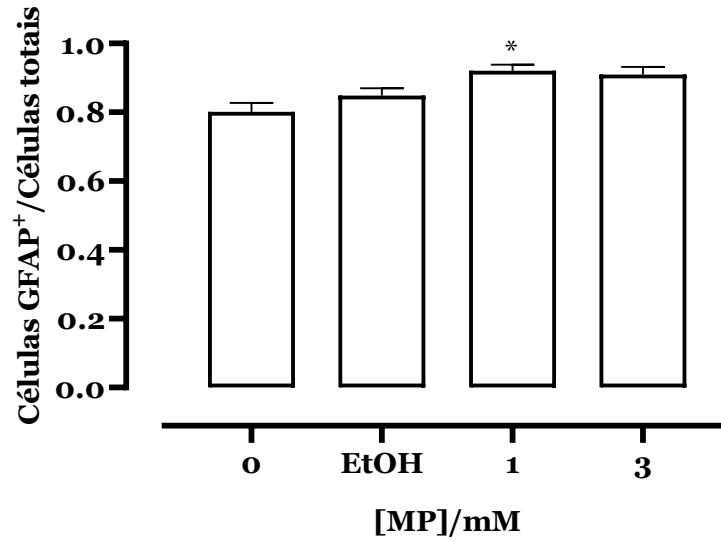


Figura 13 - Quantificação do número de células que expressam GFAP em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em número de astrócitos relativamente ao número total de células e representam a média \pm SEM das contagens realizadas entre 30 e 40 campos. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Bonferroni*, considerando * $p < 0,05$ relativamente ao grupo controlo.

A quantificação da marcação para C3 mostrou que a exposição da cultura primária de astrócitos a MP nas concentrações testadas (1 mM e 3 mM), durante 24 horas, não alterou o número de células que expressam C3, comparativamente ao grupo controlo (Figura 14).

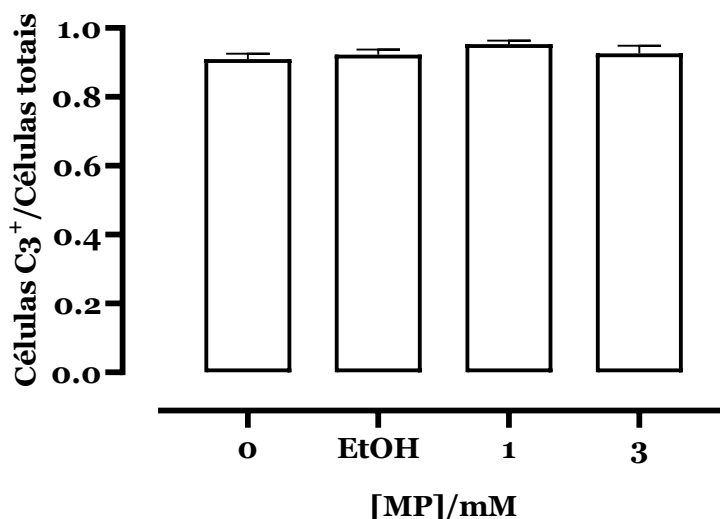


Figura 14 - Quantificação do número de células que expressam C3 em relação ao número total de células presentes na cultura primária de astrócitos de córtex de rato exposta a concentrações de 1 mM e 3 mM de MP, durante 24 horas. Os resultados encontram-se expressos em número de células C3⁺ relativamente ao número total de células e representam a média \pm SEM das contagens realizadas entre 30 e 40 campos. A análise estatística foi efetuada por aplicação do teste *one-way ANOVA*, seguido do teste de *Bonferroni*, não existindo, no entanto, diferenças estatisticamente significantes quando feita a comparação com o grupo controlo.

4.2 Discussão crítica de resultados

Em virtude da utilização fortemente disseminada que DEHP e MP têm à escala mundial e, apesar de existirem dados acerca do impacto dos dois compostos a nível dos neurónios, os efeitos nas células gliais têm sido descurados. Neste sentido, uma vez que estas células apresentam um papel fundamental na manutenção do sistema nervoso e na resposta deste a diferentes agressões, revela-se ser de maior importância determinar se os contaminantes em questão afetam a viabilidade e a reatividade glial, em particular de astrócitos.

Encontra-se descrito que os astrócitos, em resposta a agressões neurológicas, são células com uma importância determinante, na medida em que detêm a capacidade de desencadear um fenómeno de reatividade astrocitária, também denominado como astrogliose, caracterizado por um aumento anormal do número de astrócitos com vista ao isolamento da região afetada, além de alterações morfológicas, estruturais e funcionais.(116) Uma das manifestações próprias conhecidas do fenómeno mencionado é o aumento da expressão de GFAP sendo, por isso, conhecido como um marcador de astrogliose.(116) Encontra-se também documentado que os astrócitos ativados neste contexto secretam diferentes fatores neurotróficos com o objetivo de promover a sobrevivência neuronal e assegurar a proteção do SNC, no entanto, acredita-se que a

ativação em questão, ocorrendo de forma rápida e drástica, pode conduzir a um processo inflamatório descontrolado e culminar em lesão cerebral e morte celular.(116) O processo de reatividade astrocitária alvo de atenção neste contexto apresenta duas vertentes: por um lado, a ativação de astrócitos caracterizada por hiperplasia e hipertrofia dos mesmos e um aumento da expressão de GFAP, resultando numa limitação da zona de dano celular, conhecida como cicatriz glial; por outro lado, a libertação de mediadores inflamatórios por parte de astrócitos reativos em resposta à agressão pode acabar por resultar em lesão do tecido adjacente e induzir morte celular, concluindo-se, assim, que as células em questão podem assumir um papel protetor, mas também prejudicial.(116) Sabe-se que existem duas apresentações de astrócitos reativos – A1 e A2 – originados na sequência de processos de neuroinflamação e isquemia.(117-120) Astrócitos reativos A1 são formados após um evento de lesão aguda aquando da ativação da microglia e adquirem um comportamento neurotóxico, conduzindo à morte de neurónios e outras células do SNC.(117-120) Em oposição, astrócitos reativos A2 são responsáveis pela produção e libertação de fatores neurotróficos que atuam no sentido de garantir a regeneração do tecido agredido e potenciarem a sobrevivência neuronal, sendo, por isso, associados a um estado de reatividade astrocitária protetor.(117-120) De referir ainda que se apresenta descrito que o estado de reatividade astrocitária tipicamente prejudicial (A1) se encontra presente em casos de doenças neurodegenerativas, como doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington, esclerose múltipla (EM), esclerose lateral amiotrófica (ELA), entre outras, pondo a descoberto e confirmando mais uma vez, não só a importância das funções desempenhadas pelos astrócitos no normal funcionamento neurológico, como a importância de deslocar esforços no sentido de compreender e aprofundar o efeito que substâncias tão comumente utilizadas como plastificantes e conservantes podem ter na saúde humana.(119)

Com o trabalho de investigação levado a cabo, e usando como modelo experimental culturas primárias de astrócitos corticais de rato, numa primeira fase, procurou-se avaliar de que forma a exposição a DEHP e a MP influenciam o estado funcional dos astrócitos. Posteriormente, perspetivou-se analisar se a exposição ao plastificante e ao conservante em análise tem algum impacto na expressão dos dois marcadores astrocitários, GFAP e C3.

No que concerne à exposição da cultura primária de astrócitos a DEHP, na gama de concentrações testada (0,1 mM a 0,5 mM), os resultados obtidos mostram existir um aumento da redução de MTT, comparativamente ao grupo controlo, o que sugere não só não existir o comprometimento da viabilidade celular em resposta ao contacto com

este composto, como, pelo contrário, ocorrer uma indução da proliferação das células mais relevante para concentrações superiores a 0,2 mM de DEHP (Figura 5).

Através da análise dos resultados obtidos pelos ensaios de ICQ realizados, constatou-se que o tratamento da cultura primária de astrócitos com DEHP, provocou um aumento do número de células com marcação para GFAP, por total de células, comparativamente ao grupo controlo, indicando um aumento do número de astrócitos. (Figura 10). Por outro lado, verificou-se que a exposição da cultura primária de astrócitos a DEHP nas concentrações testadas (0,1 mM e 0,2 mM) não provocou alterações significativas do número de células marcadas para C3, o que, de forma isolada, parece sugerir que o plastificante em causa não interfere no número de astrócitos reativos (Figura 11).

Neste sentido, os resultados obtidos sugerem que DEHP poderá induzir gliose, visto que se verificou a ocorrência de um aumento do número de células viáveis, isto é, proliferação celular, significativo para concentrações superiores a 0,2 mM de DEHP, comparativamente ao grupo controlo. Tal ponto é também corroborado pelo aumento do número de núcleos corados com Hoechst 33342 contabilizados nas contagens das aquisições efetuadas, comparativamente ao grupo controlo (Figura 9). Referir ainda que os resultados mostram ainda uma diminuição do número total de células correspondente ao grupo controlo em relação a 0 mM de DEHP, o que pode indicar um efeito tóxico de DMSO. Além disso, observou-se também um aumento do número de astrócitos, aquando da exposição a DEHP. Quanto à marcação para C3, os resultados obtidos não demonstram ter ocorrido alterações significativas no número de células com marcação para C3. Este dado pode sugerir que o DEHP promove um fenótipo compatível com A2 e não com A1, no entanto para confirmar esta hipótese teria de ser analisado um conjunto de marcadores específicos de cada um dos fenótipos, não se podendo também excluir a hipótese de que o anticorpo para C3 possa estar a ligar-se de forma não específica, mascarando possíveis efeitos.(121)

No caso da exposição da cultura primária de astrócitos a MP, foi observada uma diminuição da redução de MTT dependente da concentração usada, comparativamente ao controlo, o que permite inferir sobre um comprometimento significativo da viabilidade astrocitária pela exposição a concentrações de MP superiores a 3 mM (Figura 6). Este decréscimo no número de células funcionais detetado pelo primeiro ensaio realizado encontra-se associado à ocorrência de morte das células fruto da exposição em causa, na medida em que foi detetada uma redução das células marcadas com Hoechst 33342, relativamente ao controlo, através da contagem dos núcleos

celulares das aquisições efetuadas (Figura 12). Referir ainda que, por observação das imagens adquiridas, foi possível visualizar uma ténue alteração da morfologia dos núcleos após exposição a 3 mM de MP, comparativamente ao grupo controlo, encontrando-se uma maior percentagem de núcleos com morfologia apoptótica, isto é, mais condensados, mais pequenos e com uma coloração azul mais intensa (Figura 8). Os resultados obtidos mostram ainda um aumento do número de células com marcação para GFAP, que é o mesmo que dizer, um incremento no número de astrócitos, após a exposição a MP (Figura 13). Uma vez que a cultura celular utilizada é enriquecida em astrócitos, mas também terá alguns neurónios, a não diminuição do número de astrócitos a 3 mM poderá indicar que o decréscimo do número total de células não resulta da perda de astrócitos, mas sim da perda de neurónios contaminantes. Mencionar ainda que a observação das imagens sugere que a exposição a 3 mM de MP se encontra associada a um aumento da intensidade da marcação, quando comparado com as imagens correspondentes ao controlo, o que pode sugerir a ocorrência de um fenómeno de reatividade astrocitária (Figura 8). Por limitações de tempo não foi feita uma análise desta alteração, no entanto, é possível obter dados mais sólidos sobre esta alteração por quantificação da intensidade de fluorescência das imagens adquiridas, uma vez que todas as aquisições foram realizadas mantendo-se constantes todos os parâmetros na captura das imagens, independentemente da condição experimental. Quanto à marcação para C3, os resultados obtidos não evidenciam ter ocorrido alguma alteração relevante em termos de número de células a expressar C3, o que pode indicar que não há uma forma de reatividade em que seja expresso este marcador, ou que a marcação possa não ser específica.

5 Conclusão

Atendendo às inúmeras aplicações atribuídas a DEHP e a MP em termos globais e à importância reconhecida aos astrócitos no adequado funcionamento neurológico, revelou-se importante perceber o efeito desencadeado pelas exposições das referidas células gliais aos compostos.

Fazendo o enquadramento com os objetivos inicialmente definidos para o trabalho levado a cabo, é possível concluir que DEHP e MP podem estar na origem de fenómenos de reatividade astrocitária, tendo ambos induzido aumento da expressão de GFAP e, de forma individual, o plastificante em estudo desencadeado proliferação celular e o conservante em análise conduzido a morte celular.

A investigação realizada mostrou, não só obter resultados preliminares significativos, como também ser um ponto de partida para estudos futuros no tema, no sentido de melhor compreender as consequências das exposições em questão na saúde pública, principalmente porque, de que se tenha conhecimento aquando do planeamento e realização deste trabalho de investigação, não existem estudos anteriores que tenham relacionado o modelo experimental utilizado com os dois compostos em causa, não existindo, por esse motivo, dados que permitam relacionar os resultados agora obtidos. Neste sentido, tendo em conta as possibilidades levantadas por este trabalho, considera-se aliciante a continuação do mesmo, por exemplo, através da repetição em maior número dos ensaios já executados, de forma a obter dados mais representativos, uma vez que o processo de otimização dos mesmos foi já efetuado, mas, acima de tudo, que confirmem os dados observados; explorar a vertente de quantificação da intensidade das marcações praticadas; analisar as culturas de astrócitos sob um ponto de vista de ocorrência de hiperplasia e hipertrofia após exposição aos compostos, efetuando uma avaliação morfológica das células; e ainda incluir um painel de marcadores complementar, tanto específicos para o estado A1, de forma a esclarecer os resultados obtidos, como também para A2 (S100A10, por exemplo), como forma de comparação e de conclusão acerca da conversão de astrócitos em astrócitos reativos como consequência da exposição aos compostos.(122)

Não obstante, aludir ainda que, quanto às limitações a apontar, o contexto pandémico vigente ao longo do trabalho de investigação concretizado impossibilitou a realização de um maior número de ensaios de forma mais exaustiva e, conseqüentemente, a obtenção de dados mais robustos e representativos.

6 Referências bibliográficas

1. Plasticisers Information Center. Plasticisers 2018 [Available from: <https://www.plasticisers.org/plasticisers/>].
2. SpecialChem. Selecting Plasticizers for Polymers. 2021.
3. Plasticisers Information Center. Ortho-Phthalates 2018 [Available from: <https://www.plasticisers.org/plasticiser/ortho-phthalates/>].
4. Stoiber T. What Are Parabens, and Why Don't They Belong in Cosmetics? Environmental Working Group 2019 [Available from: <https://www.ewg.org/what-are-parabens>].
5. Plasticisers Information Center. REACH. 2018.
6. Plasticisers Information Center. Applications 2018 [Available from: <https://www.plasticisers.org/applications/>].
7. International Agency of Research on Cancer. Di(2-ethylhexyl) phthalate.
8. European Chemicals Agency. Compreender o Regulamento REACH [Available from: <https://echa.europa.eu/pt/regulations/reach/understanding-reach>].
9. Enterprise Europe Network. REACH - Produtos Químicos 2015 [Available from: <https://www.een-portugal.pt/info/polserv/servicos/Paginas/REACH.aspx>].
10. Rowdhwal SSS, Chen J. Toxic Effects of Di-2-ethylhexyl Phthalate: An Overview. BioMed Research International. 2018;2018:10.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Phthalates Factsheet 2021 [Available from: https://www.cdc.gov/biomonitoring/Phthalates_FactSheet.html].
12. Saaidnia S. Phthalates. Encyclopedia of Toxicology. 32014. p. 928-33.
13. Wang Y, Zhu H, Kannan K. A Review of Biomonitoring of Phthalate Exposures. Toxics. 2019;7(2).
14. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for Di(2-Ethylhexyl)Phthalate (DEHP) 2019. 484 p.
15. Koch HM, Preuss R, Angerer J. Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP): human metabolism and internal exposure-- an update and latest results. International Journal of Andrology. 2006;29(1):155-65.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Biomonitoring Summary Di-2-ethylhexyl Phthalate 2017 [Available from: https://www.cdc.gov/biomonitoring/DEHP_BiomonitoringSummary.html].
17. Food and Drug Administration. Phthalates 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/phthalates>].
18. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Public health statement Di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP). 2002.

19. Martínez-Arguelles DB, Culty M, Zirkin BR, Papadopoulos V. In utero exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate decreases mineralocorticoid receptor expression in the adult testis. *Endocrinology*. 2009;150(12):5575-85.
20. Martínez-Arguelles DB, Guichard T, Culty M, Zirkin BR, Papadopoulos V. In utero exposure to the antiandrogen di-(2-ethylhexyl) phthalate decreases adrenal aldosterone production in the adult rat. *Biol Reprod*. 2011;85(1):51-61.
21. Kariyazono Y, Taura J, Hattori Y, Ishii Y, Narimatsu S, Fujimura M, et al. Effect of in utero exposure to endocrine disruptors on fetal steroidogenesis governed by the pituitary-gonad axis: a study in rats using different ways of administration. *The Journal of Toxicological Sciences*. 2015;40:8.
22. Chen X, Xu S, Tan T, Lee ST, Cheng SH, Lee FW, et al. Toxicity and estrogenic endocrine disrupting activity of phthalates and their mixtures. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(3):3156-68.
23. Grande SW, Andrade AJ, Talsness CE, Grote K, Golombiewski A, Sterner-Kock A, et al. A dose-response study following in utero and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP): reproductive effects on adult female offspring rats. *Toxicology*. 2007;229(1-2):114-22.
24. Price SC, Chescoe D, Grasso P, Wright M, Hinton RH. Alterations in the thyroids of rats treated for long periods with di-(2-ethylhexyl) phthalate or with hypolipidaemic agents. *Toxicology Letters*. 1988;40:37-46.
25. Hinton RH, Mitchell FE, Mann A, Chescoe D, Price SC, Nunn A, et al. Effects of Phthalic Acid Esters on the Liver and Thyroid. *Environmental Health Perspectives*. 1986;70:195-210.
26. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites may alter thyroid hormone levels in men. *Environ Health Perspect*. 2007;115(7):1029-34.
27. Jia PP, Ma YB, Lu CJ, Mirza Z, Zhang W, Jia YF, et al. The Effects of Disturbance on Hypothalamus-Pituitary-Thyroid (HPT) Axis in Zebrafish Larvae after Exposure to DEHP. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155762.
28. Zhai W, Huang Z, Chen L, Feng C, Li B, Li T. Thyroid endocrine disruption in zebrafish larvae after exposure to mono-(2-ethylhexyl) phthalate (MEHP). *PLoS One*. 2014;9(3):e92465.
29. Liu Y, Chan W. Thyroid hormones are important for embryonic to larval transitory phase in zebrafish. 2002;70:36-45.
30. Hansen JF, Brorson MM, Boas M, Frederiksen H, Nielsen CH, Lindstrom ES, et al. Phthalates Are Metabolised by Primary Thyroid Cell Cultures but Have Limited Influence on Selected Thyroid Cell Functions In Vitro. *PLoS One*. 2016;11(3):e0151192.

31. Kim JH, Park HY, Bae S, Lim YH, Hong YC. Diethylhexyl phthalates is associated with insulin resistance via oxidative stress in the elderly: a panel study. *PLoS One*. 2013;8(8):e71392.
32. Wang H, Zhou Y, Tang C, He Y, Wu J, Chen Y, et al. Urinary phthalate metabolites are associated with body mass index and waist circumference in Chinese school children. *PLoS One*. 2013;8(2):e56800.
33. Hatch EE, Nelson JW, Qureshi MM, Weinberg J, Moore LL, Singer M, et al. Association of urinary phthalate metabolite concentrations with body mass index and waist circumference: a cross-sectional study of NHANES data, 1999-2002. *Environ Health*. 2008;7:27.
34. David RM. Proposed mode of action for in utero effects of some phthalate esters on the developing male reproductive tract. *Toxicol Pathol*. 2006;34(3):209-19.
35. Agarwal DK, Eustis S, Lamb JC, Reel JR, Kluwe WM. Effects of Di(2-ethylhexyl) Phthalate on the Gonadal Pathophysiology, Sperm Morphology, and Reproductive Performance of Male Rats. *Environmental Health Perspectives*. 1986;55:343-50.
36. Li X, Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Cui H, Qiu L, Li J, et al. Di-(2-ethylhexyl) phthalate inhibits DNA replication leading to hyperPARylation, SIRT1 attenuation, and mitochondrial dysfunction in the testis. *Sci Rep*. 2014;4:6434.
37. Dalgaard M, Nellemann C, Lam HR, Sørensen IK, Ladefoged O. The acute effects of mono(2-ethylhexyl)phthalate (MEHP) on testes of prepubertal Wistar rats. *Toxicology Letters*. 2001;122:69-79.
38. Huang XF, Li Y, Gu YH, Liu M, Xu Y, Yuan Y, et al. The effects of Di-(2-ethylhexyl)-phthalate exposure on fertilization and embryonic development in vitro and testicular genomic mutation in vivo. *PLoS One*. 2012;7(11):e50465.
39. Doyle TJ, Bowman JL, Windell VL, McLean DJ, Kim KH. Transgenerational effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate on testicular germ cell associations and spermatogonial stem cells in mice. *Biol Reprod*. 2013;88(5):112.
40. Li L, Liu JC, Lai FN, Liu HQ, Zhang XF, Dyce PW, et al. Di (2-ethylhexyl) Phthalate Exposure Impairs Growth of Antral Follicle in Mice. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148350.
41. Wang W, Craig ZR, Basavarajappa MS, Gupta RK, Flaws JA. Di (2-ethylhexyl) phthalate inhibits growth of mouse ovarian antral follicles through an oxidative stress pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2012;258(2):288-95.
42. Hannon PR, Brannick KE, Wang W, Gupta RK, Flaws JA. Di(2-ethylhexyl) phthalate inhibits antral follicle growth, induces atresia, and inhibits steroid hormone production in cultured mouse antral follicles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;284(1):42-53.

43. Absalan F, Saremy S, Mansouri E, Moghadam MT, Moghadam ARE, Ghanavati R. Effects of Mono-(2-Ethylhexyl) Phthalate and Di-(2-Ethylhexyl) Phthalate Administrations on Oocyte Meiotic Maturation, Apoptosis and Gene Quantification in Mouse Model. *Cell Journal*. 2017;18:503-13.
44. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005;3:28.
45. Kalo D, Hadas R, Furman O, Ben-Ari J, Maor Y, Patterson DG, et al. Carryover Effects of Acute DEHP Exposure on Ovarian Function and Oocyte Developmental Competence in Lactating Cows. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130896.
46. Gupta RK, Singh JM, Leslie TC, Meachum S, Flaws JA, Yao HH. Di-(2-ethylhexyl) phthalate and mono-(2-ethylhexyl) phthalate inhibit growth and reduce estradiol levels of antral follicles in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2010;242(2):224-30.
47. Hannon PR, Brannick KE, Wang W, Flaws JA. Mono(2-ethylhexyl) phthalate accelerates early folliculogenesis and inhibits steroidogenesis in cultured mouse whole ovaries and antral follicles. *Biol Reprod*. 2015;92(5):120.
48. Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG*. 2006;113(5):515-20.
49. Cobellis L, Latini G, De Felice C, Razzi S, Paris I, Ruggieri F, et al. High plasma concentrations of di-(2-ethylhexyl)-phthalate in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2003;18(7):1512-5.
50. Kim SH, Chun S, Jang JY, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Increased plasma levels of phthalate esters in women with advanced-stage endometriosis: a prospective case-control study. *Fertil Steril*. 2011;95(1):357-9.
51. Kim SH, Cho S, Ihm HJ, Oh YS, Heo SH, Chun S, et al. Possible Role of Phthalate in the Pathogenesis of Endometriosis: In Vitro, Animal, and Human Data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):E1502-11.
52. Cho YJ, Park SB, Han M. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces oxidative stress in human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Cell Endocrinol*. 2015;407:9-17.
53. Kim YH, Kim SH, Lee HW, Chae HD, Kim CH, Kang BM. Increased viability of endometrial cells by in vitro treatment with di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Fertil Steril*. 2010;94(6):2413-6.
54. Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RH, et al. First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod*. 2015;30(4):963-72.
55. Fang H, Fang W, Cao H, Luo S, Cong J, Liu S, et al. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate induces apoptosis via the PPARgamma/PTEN/AKT pathway in differentiated human embryonic stem cells. *Food and Chemical Toxicology*. 2019;131:8.

56. Rusyn I, Peters JM, Cunningham ML. Modes of action and species-specific effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate in the liver. *Crit Rev Toxicol.* 2006;36(5):459-79.
57. Zhang W, Shen XY, Zhang WW, Chen H, Xu WP, Wei W. Di-(2-ethylhexyl) phthalate could disrupt the insulin signaling pathway in liver of SD rats and LO2 cells via PPARgamma. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017;316:17-26.
58. Erkekoglu P, Zeybek ND, Giray BK, Rachidi W, Kizilgun M, Hininger-Favier I, et al. The effects of di(2-ethylhexyl)phthalate on rat liver in relation to selenium status. *Int J Exp Pathol.* 2014;95(1):64-77.
59. Ha M, Wei L, Guan X, Li L, Liu C. p53-dependent apoptosis contributes to di-(2-ethylhexyl) phthalate-induced hepatotoxicity. *Environ Pollut.* 2016;208(Pt B):416-25.
60. Ding Y, Liu Y, Fei F, Yang L, Mao G, Zhao T, et al. Study on the metabolism toxicity, susceptibility and mechanism of di-(2-ethylhexyl) phthalate on rat liver BRL cells with insulin resistance in vitro. *Toxicology.* 2019;422:102-20.
61. Mangala Priya V, Mayilvanan C, Akilavalli N, Rajesh P, Balasubramanian K. Lactational exposure of phthalate impairs insulin signaling in the cardiac muscle of F1 female albino rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2014;14(1):10-20.
62. Posnack NG, Swift LM, Kay MW, Lee NH, Sarvazyan N. Phthalate exposure changes the metabolic profile of cardiac muscle cells. *Environ Health Perspect.* 2012;120(9):1243-51.
63. Gillum N, Karabekian Z, Swift LM, Brown RP, Kay MW, Sarvazyan N. Clinically relevant concentrations of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) uncouple cardiac syncytium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;236(1):25-38.
64. Posnack NG. The adverse cardiac effects of Di(2-ethylhexyl)phthalate and Bisphenol A. *Cardiovasc Toxicol.* 2014;14(4):339-57.
65. David R, Moore M, Finney DC, Guest D. Chronic Toxicity of Di(2-ethylhexyl)phthalate in Mice. *Toxicological Sciences.* 2000;58:377-85.
66. P. JG, Isenberg JS, Kamendulis LM, Ackley DC, Clare LJ, Brown R, et al. Effects of Di-isononyl Phthalate, Di-2-ethylhexyl Phthalate, and Cloribrate in Cynomolgus Monkeys. *Toxicological Sciences.* 2000;56:181-8.
67. Faouzi MA, Dine T, Gressier B, Kambia K, Luyckx M, Pagniez D, et al. Exposure of hemodialysis patients to di-2-ethylhexyl phthalate. *International Journal of Pharmaceutics.* 1999;180:113-21.
68. Xu Y, Agrawal S, Cook TJ, Knipp GT. Di-(2-ethylhexyl)-phthalate affects lipid profiling in fetal rat brain upon maternal exposure. *Arch Toxicol.* 2007;81(1):57-62.

69. Lin H, Yuan K, Li L, Liu S, Li S, Hu G, et al. In Utero Exposure to Diethylhexyl Phthalate Affects Rat Brain Development: A Behavioral and Genomic Approach. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(11):13696-710.
70. Smith CA, Holahan MR. Reduced hippocampal dendritic spine density and BDNF expression following acute postnatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate in male Long Evans rats. *PLoS One*. 2014;9(10):e109522.
71. Smith CA, Farmer K, Lee H, Holahan MR, Smith JC. Altered Hippocampal Lipid Profile Following Acute Postnatal Exposure to Di(2-Ethylhexyl) Phthalate in Rats. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(10):13542-59.
72. Dai Y, Yang Y, Xu X, Hu Y. Effects of uterine and lactational exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate on spatial memory and NMDA receptor of hippocampus in mice. *Horm Behav*. 2015;71:41-8.
73. Guida N, Laudati G, Galgani M, Santopaolo M, Montuori P, Triassi M, et al. Histone deacetylase 4 promotes ubiquitin-dependent proteasomal degradation of Sp3 in SH-SY5Y cells treated with di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP), determining neuronal death. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2014;280(1):190-8.
74. Wang S, Zhang P, Liu R, Li Y, Liu C, Liao X. A DEHP plasticizer alters synaptic proteins via peroxidation. *Royal Society of Chemistry*. 2017;6(1):89-97.
75. Xu X, Yang Y, Wang R, Wang Y, Ruan Q, Lu Y. Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate affects anxiety- and depression-like behaviors in mice. *Chemosphere*. 2015;124:22-31.
76. Huang EJ, Reichardt LF. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:677-736.
77. Ran D, Luo Y, Gan Z, Liu J, Yang J. Neural mechanisms underlying the deficit of learning and memory by exposure to Di(2-ethylhexyl) phthalate in rats. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 2019;174:58-65.
78. Komada M, Gendai Y, Kagawa N, Nagao T. Prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate impairs development of the mouse neocortex. *Toxicology Letters*. 2016;259:69-79.
79. Wu Y, Li K, Zuo H, Yuan Y, Sun Y, Yang X. Primary neuronal-astrocytic co-culture platform for neurotoxicity assessment of di-(2-ethylhexyl) phthalate. *Journal of Environmental Sciences*. 2014;26(5):1145-53.
80. Tseng IL, Yang YF, Yu CW, Li WH, Liao VH. Phthalates induce neurotoxicity affecting locomotor and thermotactic behaviors and AFD neurons through oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS One*. 2013;8(12):e82657.
81. Cosmetics Info. Paraben Information 2021 [Available from: <https://cosmeticsinfo.org/paraben-information>].

82. Final Amended Report on the Safety Assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, sobutylparaben, and Benzylparaben as used in Cosmetic Products. *International Journal of Toxicology*. 2008;27:82.
83. Sonia MG, Taylor SL, Greenberg NA, Burdock GA. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature. *Food and Chemical Toxicology*. 2002;40:1335-73.
84. Safe Cosmetics. Parabens 2021 [Available from: <https://www.safecosmetics.org/get-the-facts/chemicals-of-concern/parabens/>].
85. Food and Drug Administration. Parabens in Cosmetics 2020 [Available from: <https://www.fda.gov/cosmetics/cosmetic-ingredients/parabens-cosmetics>].
86. Food and Drug Administration. Generally Recognized as Safe (GRAS) 2019 [Available from: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>].
87. Chemical Safety Facts. Parabens 2021 [Available from: <https://www.chemicalsafetyfacts.org/parabens/#content>].
88. Tade RS, More MP, Chatap VK, Deshmukh PK, Patil PO. Safety and Toxicity Assessment of Parabens in Pharmaceutical and Food Products. *Inventi Rapid: Pharmacy Practice*. 2018(3):9.
89. Centers for Disease Control and Prevention. Parabens Factsheet 2017 [Available from: https://www.cdc.gov/biomonitoring/Parabens_FactSheet.html].
90. Abbas S, Greige-Gerges H, Karam N, Piet MH, Netter P, Magdalou J. Metabolism of parabens (4-hydroxybenzoic acid esters) by hepatic esterases and UDP-glucuronosyltransferases in man. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010;25(6):568-77.
91. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J Appl Toxicol*. 2004;24(1):5-13.
92. Ishiwatari S, Suzuki T, Hitomi T, Yoshino T, Matsukuma S, Tsuji T. Effects of methyl paraben on skin keratinocytes. *J Appl Toxicol*. 2007;27(1):1-9.
93. Janjua NR, Frederiksen H, Skakkebaek NE, Wulf HC, Andersson AM. Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. *Int J Androl*. 2008;31(2):118-30.
94. Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM. Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ Health Perspect*. 2006;114(12):1843-6.
95. Kang HS, Kyung MS, Ko A, Park JH, Hwang MS, Kwon JE, et al. Urinary concentrations of parabens and their association with demographic factors: A population-based cross-sectional study. *Environmental Research*. 2016;146:245-51.

96. Tillett T. Urinary Concentrations of Parabens over Time. *Environmental Health Perspectives*. 2012;120:1.
97. Okamoto Y, Hayashi T, Matsunami S, Ueda K, Kojima N. Combined Activation of Methyl Paraben by Light Irradiation and Esterase Metabolism toward Oxidative DNA Damage. *Chem Res Toxicol*. 2008;21:1594-9.
98. Handa O, Kokura S, Adachi S, Takagi T, Naito Y, Tanigawa T, et al. Methylparaben potentiates UV-induced damage of skin keratinocytes. *Toxicology*. 2006;227(1-2):62-72.
99. Tayama S, Nakagawa Y, Tayama K. Genotoxic effects of environmental estrogen-like compounds in CHO-K1 cells. *Mutat Res*. 2008;649(1-2):114-25.
100. Nakagawa Y, Moldéus P. Mechanism of p-Hydroxybenzoate Ester-induced Mitochondrial Dysfunction and Cytotoxicity in Isolated Rat Hepatocytes. *Biochemical Pharmacology*. 1998;55:1907-14.
101. Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP. Some Alkyl Hydroxy Benzoate Preservatives (Parabens) Are Estrogenic. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1998;153:12-9.
102. Darbre PD. Underarm antiperspirants/deodorants and breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2009;11 Suppl 3:S5.
103. Pugazhendhi D, Pope GS, Darbre PD. Oestrogenic activity of p-hydroxybenzoic acid (common metabolite of paraben esters) and methylparaben in human breast cancer cell lines. *J Appl Toxicol*. 2005;25(4):301-9.
104. Pugazhendhi D, Sadler AJ, Darbre PD. Comparison of the global gene expression profiles produced by methylparaben, n-butylparaben and 17beta-oestradiol in MCF7 human breast cancer cells. *J Appl Toxicol*. 2007;27(1):67-77.
105. Macy E, Schatz M, Zeiger RS. Immediate Hypersensitivity to Methylparaben Causing False- Positive Results of Local Anesthetic Skin Testing or Provocative Dose Testing. 2002;109:5.
106. Review CI. Safety Assessment of Parabens as Used in Cosmetics. 2018.
107. Wang J, Liu Y, Kam WR, Li Y, Sullivan DA. Toxicity of the cosmetic preservatives parabens, phenoxyethanol and chlorphenesin on human meibomian gland epithelial cells. *Experimental Eye Research*. 2020;196:7.
108. Inoue K, Nakazawa K, Fujimori K, Ohno Y, Takanaka A, Itagaki H, et al. Evaluation of Stinging-inducing Chemicals using Cultured Neuronal Cells: an Electrophysiological Approach. *Toxicology in Vitro*. 1996:455-62.
109. Wang L, Wu Y, Zhang W, Kannan K. Characteristic profiles of urinary p-hydroxybenzoic acid and its esters (parabens) in children and adults from the United States and China. *Environ Sci Technol*. 2013;47(4):2069-76.

110. Janjua NR, Mortensen GK, Andersson AM, Kongshoj B, Skakkebaek NE, Wulf HC. Systemic Uptake of Diethyl Phthalate, Dibutyl Phthalate, and Butyl Paraben Following Whole-Body Topical Application and Reproductive and Thyroid Hormone Levels in Humans. *Environ Sci Technol.* 2007;41:5564-70.
111. Britannica. Astrocyte [Available from: <https://www.britannica.com/science/astrocyte>.
112. Escartin C, Guillemaud O, Carrillo-de Sauvage MA. Questions and (some) answers on reactive astrocytes. *Glia.* 2019;67(12):2221-47.
113. Siracusa R, Fusco R, Cuzzocrea S. Astrocytes: Role and Functions in Brain Pathologies. *Frontiers in Pharmacology.* 2019;10:1114.
114. Zhou B, Zuo YX, Jiang RT. Astrocyte morphology: Diversity, plasticity, and role in neurological diseases. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25(6):665-73.
115. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.* 2010;119(1):7-35.
116. Przedborski S, Pahan K, Kipnis J, Kabanov A. *Neuroimmune Pharmacology* 2008. 850 p.
117. Grimaldi A, Pediconi N, Oieni F, Pizzarelli R, Rosito M, Giubettini M, et al. Neuroinflammatory Processes, A1 Astrocyte Activation and Protein Aggregation in the Retina of Alzheimer's Disease Patients, Possible Biomarkers for Early Diagnosis. *Front Neurosci.* 2019;13:925.
118. Lian H, Litvinchuk A, Chiang AC, Aithmitti N, Jankowsky JL, Zheng H. Astrocyte-Microglia Cross Talk through Complement Activation Modulates Amyloid Pathology in Mouse Models of Alzheimer's Disease. *J Neurosci.* 2016;36(2):577-89.
119. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature.* 2017;541(7638):481-7.
120. Zou LH, Shi YJ, He H, Jiang SM, Huo FF, Wang XM, et al. Effects of FGF2/FGFR1 Pathway on Expression of A1 Astrocytes After Infrasound Exposure. *Front Neurosci.* 2019;13:429.
121. Escartin C, Galea E, Lakatos A, O'Callaghan JP, Petzold GC, Serrano-Pozo A, et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nature Neuroscience.* 2021;24(3):312-25.

Capítulo 2 – Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

1 Introdução e breve contextualização

O presente relatório visa resumir detalhadamente o estágio curricular em Farmácia Hospitalar, realizado no Hospital Pêro da Covilhã, pertencente ao Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. (CHUCB, E.P.E.), durante o período de 8 de setembro a 30 de outubro de 2020, sob orientação da direção técnica (DT) dos Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH), Doutora Maria Olímpia Cardoso Ferreira da Fonseca.

O mesmo encontra-se dividido nas seguintes secções: enquadramento e caracterização dos SFH; circuito de medicamentos e outros produtos de saúde, onde se incluem as componentes de seleção, aquisição, receção, conferência, armazenamento e distribuição dos mesmos; preparação e controlo de medicamentos e outros produtos de saúde, com destaque para a vertente de farmacotecnia; e, por último, uma referência ao papel do farmacêutico hospitalar, nas suas mais diversas valências, enquanto profissional e agente de saúde.

2 Serviços Farmacêuticos Hospitalares

2.1 Localização

Os SFH, mais comumente chamados de Serviços Farmacêuticos (SF) integram a rede de cuidados de saúde do CHUCB, E.P.E., encontrando-se o Hospital Pêro da Covilhã localizado na parte baixa da cidade da Covilhã, junto à Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (FCS-UBI), mais concretamente no piso 0 da referida instituição. O centro hospitalar mencionado engloba ainda o Departamento de Psiquiatria, com lugar na mesma cidade, bem como o Hospital do Fundão, onde os SF têm também presença.

2.2 Instalações e áreas funcionais

Relativamente ao espaço físico em si, os SF apresentam quatro entradas distintas com diferentes propósitos, uma das quais se destina aos utentes que se deslocam ao setor de ambulatório e outra à receção de encomendas provenientes do exterior, sendo as restantes direcionadas aos profissionais dos SF.

Na Farmácia Hospitalar é possível encontrar uma sala de reuniões; uma sala de arquivo; uma sala de pessoal; o gabinete da DT dos SF, neste caso, na pessoa da Doutora Olímpia Fonseca; uma sala de ensaios clínicos (EC); o setor de ambulatório; uma sala de farmacêuticos; o gabinete da assistente técnica administrativa; uma sala de lavagens; os vestiários e instalações sanitárias; o setor de dose unitária (DU); a sala de distribuição de DU; o armazém central; o setor de farmacotecnia; a sala de reembalagem; o laboratório de farmacotecnia; duas salas destinadas ao armazenamento de soros (de pequeno e grande volumes); uma outra que contém antissépticos e desinfetantes; uma sala de desinfeção; uma zona de receção de encomendas; e ainda uma última área para armazenamento de artigos inflamáveis.

2.3 Recursos humanos

No que diz respeito aos recursos humanos, a equipa dos SF é constituída por dez farmacêuticos, oito técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), sete assistentes operacionais (AO) e uma assistente técnica administrativa, perfazendo um total de 26 profissionais que asseguram, diariamente, com o máximo sentido de responsabilidade e de forma exemplar, a prestação dos serviços de saúde da Farmácia Hospitalar do CHUCB, E.P.E.

2.4 Caracterização e competências

Como pedra basilar da assistência à prestação de cuidados de saúde num hospital, os SF do CHUCB, E.P.E. assumem-se como responsáveis pelo suporte do tratamento farmacoterapêutico prestado aos doentes.(1)

Este serviço clínico (SC) sujeito à orientação geral dos órgãos administrativos hospitalares, possui autonomia tanto técnica como científica, aliando a missão que se propõe levar a cabo a um processo de melhoria contínua e constante primazia pela qualidade. Esta premissa traduz-se numa procura diária pelo uso racional, seguro, correto e eficaz dos medicamentos e outros produtos de saúde, mas também por assegurar, aos seus profissionais, um sistema de trabalho adequado e formação contínua e frequente.(1)

Os SF encontram-se organizados em quatro grandes setores, de modo a otimizar o múltiplo e simultâneo desempenho de diversas funções, que, em última instância, se encerram em três frentes de atuação: farmácia clínica, tecnologia farmacêutica e logística farmacêutica, abordadas detalhadamente mais à frente no presente relatório.(1)

De referir ainda que se trata de um serviço fortemente distinguido e conhecido pela sua excelência, de tal modo que é atualmente acreditado e certificado pela *Joint Commission International (JCI)*, através da norma NP EN ISO 9001:2008, desde abril de 2011.(2) Esta responsabilidade determinou a implementação de um sistema de gestão de qualidade transversal a todos os setores dos SF, escrupulosamente cumprido, segundo o qual os profissionais da Farmácia Hospitalar renovam o seu compromisso diário de salvaguarda do medicamento e do doente.(3)

3 Circuito de medicamentos e outros produtos de saúde

Em Farmácia Hospitalar, os medicamentos e outros produtos de saúde seguem um circuito definido que compreende o momento desde a sua seleção, encomenda e aquisição; passando pela sua receção e conferência; seguindo-se o seu armazenamento; até à sua distribuição nas mais diversas vertentes.

3.1 Seleção e aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde

A aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde disponíveis para prescrição, administração aos doentes e utilização no CHUCB, E.P.E. encontra-se sob a alçada do setor de aquisição e logística dos SF, em associação com o serviço de logística hospitalar do próprio centro hospitalar, este último a quem compete o aprovisionamento de todo o tipo de artigos usados na instituição.(4)

Afetos ao referido setor dos SF encontram-se, em permanência, um farmacêutico responsável por toda a gestão inerente, um TSĐT e um AO. Trata-se de um setor imprescindível não só para o trabalho desenvolvido nos SF, como para todo o centro hospitalar, visto encontrar-se a cargo do mesmo, além da aquisição, receção e armazenamento de artigos propriamente ditos, tarefas como elaboração de estimativas de consumo, tendo em conta médias de utilização mensal do presente ano e do mês anterior; avaliação de tendências e sazonalidade de gastos; análise de parâmetros como pontos de encomenda, *stocks* máximos e quantidades estipuladas a adquirir; definição de *stocks* teóricos, com base em necessidades previstas; realização de pedidos de compra de forma diária; gestão do sistema de empréstimos entre hospitais; instrução de processos para obtenção de Autorização de Utilização Especial (AUE) e Autorização Excepcional (AEX) de medicamentos; e acompanhamento e prestação de apoio a negociações com a indústria farmacêutica.(4-7)

De forma geral, o processo de aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde implica, necessariamente, que, em primeira instância, ocorra uma seleção prévia dos artigos a adquirir.(4) Uma vez elaborada a escolha, o farmacêutico procede a uma análise de consumos diários e mensais, de forma a atualizar os pontos de encomenda, no caso de artigos com histórico de utilização, ou, tratando-se de um novo produto, efetua a criação da sua ficha informática e estabelece indicadores teóricos. Posteriormente, avalia detalhadamente os artigos cujo *stock* se encontra abaixo do

referido ponto de encomenda e executa o pedido de compra informático dos produtos que se pretende obter, enquanto o serviço de logística hospitalar analisa o pedido de compra e emite a respetiva nota de encomenda para ser enviada ao fornecedor, tendo antes passado pela aprovação do Conselho de Administração (CA). Após este momento, é feito o controlo da entrega da encomenda na data prevista, seguindo-se a sua receção e armazenamento, etapas finais estas levadas a cabo tanto pelos SF, como pelo serviço de logística hospitalar. Uma vez que todos movimentos de medicamentos e outros produtos de saúde no CHUCB, E.P.E. se encontram registados informaticamente no Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento (SGICM), *software* de utilização universal no centro hospitalar, torna-se possível que ocorra uma uniformização da informação relativa a gastos e consumos, bem como uma constante atualização da mesma, o que permite uma recolha de dados sobre a sua utilização o mais real possível e, deste modo, prever as necessidades com o máximo de rigor.

Numa perspetiva mais pormenorizada, a seleção dos artigos a adquirir é realizada pelo CA em conjunto com a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), com intervenção direta do próprio setor de aquisição e logística dos SF, visto que o farmacêutico responsável é membro integrante da CFT.(4) Este processo depreende a utilização de um sistema de critérios de aquisição, que tem em conta, não só fatores económicos e financeiros, como também a constante preocupação pelo uso mais correto, eficiente e racional dos medicamentos e outros produtos de saúde, procurando, incessantemente, alternativas mais vantajosas. De forma a alcançar tal objetivo, a CFT tem por base o Formulário Nacional de Medicamentos (FNM) da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), anteriormente designado por Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos (FHNM), e a própria adenda da instituição, que é o mesmo dizer Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, E.P.E., onde, neste último, constam todos os artigos atualmente disponíveis para prescrição e utilização na própria instituição.(8, 9) De referir que este Guia em formato digital é alvo de constantes atualizações, nomeadamente sempre que é introduzido um novo artigo no mesmo, sendo que tal pode ocorrer por solicitação de qualquer médico do CHUCB, E.P.E. à CFT, através do preenchimento de um impresso próprio, justificando o seu pedido e demonstrando que tal decisão revela ser uma mais-valia em termos de custo-benefício. Além das fontes de referência supramencionadas, esta gestão entra ainda em linha de conta com os seguintes fatores: classificação ABC, classificação esta que traduz o consumo dos produtos em termos de quantidades e de custos que estes representam para o centro hospitalar; gasto habitual e esperado; tipo de aquisição possível (aquisição centralizada ou agrupada; consultas ao abrigo dos acordos de quadro dos

Contratos Públicos de Aprovisionamento (CPA); concurso público limitado organizado pela própria instituição; consulta direta a fornecedores; ou compra urgente a fornecedores locais como Farmácias Hospitalares e Comunitárias); e ainda condições contratuais estabelecidas com as empresas fornecedoras (facilidade de contacto; satisfação de cláusulas e requisitos técnicos de medicamentos e outros produtos de saúde; cumprimento dos prazos de entrega; portes de envio; modo de pagamento; possibilidade de entregas com carácter urgente; qualidade da encomenda; e modalidade de devoluções).(10) Este processo exaustivo envolve, não só uma análise mediante a sinalização que surge automaticamente via informática, como um balanço de compras cautelosamente efetuado, de modo a evitar o desperdício de artigos por perda de validade, por exemplo, mas salvaguardando a inexistência de roturas de *stock*, com otimização e racionalização de todo o processo.

Antes de terminar a presente secção, importa ainda abordar o processo de aquisição de gases medicinais¹ que, pela sua especificidade, se encontra associado a um circuito de obtenção mais próprio e independente.(12) Relativamente a gases medicinais acondicionados na forma de garrafa, o pedido de compra propriamente dito é realizado pelo farmacêutico do setor de aquisição e logística ao serviço de logística hospitalar, posteriormente à solicitação de aquisição por parte do serviço de instalações e equipamentos, através da análise de consumos e registo dos mesmos numa pasta informática partilhada.(12) Uma vez sinalizada a necessidade de compra, o serviço de logística hospitalar emite uma nota de encomenda, que remete para aprovação do CA e, uma vez autorizada, o serviço mencionado direciona para o fornecedor. Após a aquisição, compete ao serviço de instalações e equipamentos proceder à receção da encomenda, bem como ao seu armazenamento. A informação de receção é colocada na referida pasta partilhada e a respetiva documentação associada à compra enviada para o setor de logística hospitalar para que este possa proceder à atualização informática. No caso de se tratar do armazenamento de gases medicinais na forma de cisterna, o processo adquire outras particularidades, nomeadamente, o facto de se encontrar a cargo do serviço de instalações e equipamentos a realização do contacto telefónico direto ao fornecedor solicitando a compra e, após a sua receção e respetivo registo, proceder ao envio da guia de remessa e certificado de análise ao setor de aquisição e logística dos SF.(12) Após esta ação, o farmacêutico responsável tem a seu cargo a

¹ Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, define-se por gases medicinais "os gases ou a mistura de gases, liquefeitos ou não, destinados a entrar em contacto direto com o organismo humano e que desenvolvam uma atividade apropriada a um medicamento, designadamente pela sua utilização em terapias de inalação, anestesia, diagnóstico *in vivo* ou para conservar ou transportar órgãos, tecidos ou células destinados a transplantes, sempre que estejam em contacto com estes."(11)

tarifa de efetuar o pedido de compra, em função da quantidade de gases medicinais rececionada. Posteriormente, o serviço de logística hospitalar emite a nota de encomenda, sendo esta, neste caso, referente ao produto já fornecido, que é depois igualmente validada pelo CA, remetendo-se, então, depois para o fornecedor a indicação da sua receção, finalizando com a respetiva atualização informática. Quanto a este último tipo de armazenamento, outra diferença reside ainda no facto de, mensalmente, ser efetuada uma imputação de consumos com base em níveis pré-definidos, assim como a realização de um controlo periódico das quantidades distribuídas aos SC requisitantes. No que diz respeito ao consumo deste produto de saúde, mediante uma prescrição médica proveniente de um SC e sujeita a validação farmacêutica, o serviço de instalações e equipamentos procede à sua dispensa, registando o gasto informaticamente na pasta partilhada, ao passo que o serviço de logística hospitalar procede à imputação dos números de lotes, via SGICM. Para terminar, referir que a seleção dos fornecedores de gases medicinais encontra-se a cargo do CA, podendo a compra ser realizada à luz do processo de aquisição centralizada.

3.2 Receção e conferência de medicamentos e outros produtos de saúde

A etapa de receção de medicamentos e outros produtos de saúde consiste numa verificação da conformidade e adequação dos artigos entregues *in situ*, relativamente ao pedido de encomenda efetuado.⁽¹³⁾ Esta operação de conferência é realizada por um membro administrativo do serviço de logística hospitalar e por um TSDT. Ocorre, por norma, uma vez por dia, no período da tarde, salvo exceções originadas por necessidades urgentes, e tem lugar nos SF, numa área especificamente criada para o efeito, área essa que apresenta uma saída diretamente para o exterior. Neste espaço pode encontrar-se uma bancada destinada à conferência, um computador de apoio e três formas de armazenamento temporário da medicação, que é o mesmo dizer, onde permanecem os artigos desde o momento da sua chegada até serem repostos nos SF nos devidos locais (frigorífico para medicação que requer refrigeração, estante com características especiais destinada a medicamentos citotóxicos (CT) e um carrinho para os restantes produtos).

Em termos de processo, o serviço de logística hospitalar recebe a encomenda, efetua uma primeira conferência administrativa e procede ao registo de entrada dos produtos via SGICM.⁽¹³⁾ Seguidamente, os artigos são levados para os SF, mais concretamente para a área de receção de encomendas e, os que necessitam de refrigeração, são

imediatamente colocados no frigorífico da área, mesmo antes da sua conferência, de modo a assegurar a continuidade da cadeia de frio. Neste local, dá-se uma segunda conferência, neste caso administrativa e técnica, isto é, por um assistente técnico administrativo do serviço de logística hospitalar e pelo TSDT do setor de aquisição e logística dos SF, onde, com as encomendas e respetivas guias de receção e de encomenda, é feita uma confirmação qualitativa e quantitativa, verificando-se a correspondência entre o produto pedido e o recebido e se a quantidade entregue é a mesma que a encomendada, confirmando-se, conjuntamente, o número de lote e prazo de validade de cada artigo. Uma vez finalizada a conferência pelos dois membros acima mencionados e estando esta conforme, o TSDT recebe os artigos e o AO encaminha-os para os vários locais de armazenamento, ficando o processo de armazenamento a cargo de ambos os profissionais.

No caso de ser detetada alguma não conformidade aquando da conferência da encomenda, o farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística é informado para que esta possa ser analisada e solucionada, passando por contactar o serviço de aprovisionamento, que, por sua vez, irá remeter para o fornecedor, que pode ter de aceitar a devolução da encomenda, se tal for o mais adequado. O farmacêutico é ainda consultado sempre que algum artigo é rececionado pela primeira vez, quando o fornecedor do mesmo sofreu alteração, ou ainda quando são recebidos artigos cujo prazo de validade seja inferior a seis meses, podendo apenas ser aceites mediante indicação deste profissional, após análise dos consumos.

De referir que, juntamente com a encomenda surge a respetiva guia de receção em duplicado, sendo que uma das cópias permanece nos SF e a outra segue de volta ao serviço de logística hospitalar, cada um dos documentos assinados pelo correspondente membro e onde é registada uma avaliação relativamente à entrega.

Aquando deste processo deve existir um cuidado acrescido e com proteção no manuseamento de CT, mesmo estando estes na sua embalagem secundária, assim como especial atenção ao estado de integridade física dos artigos, devendo todas as embalagens danificadas ser recusadas, com maior destaque para ampolas e frascos de vidro que podem ter sofrido quebra ou derrame durante o transporte.(14-16) Além destes pontos, deve ainda ser confirmada a existência e correspondência de documentos complementares a acompanhar as encomendas como o boletim de análise e a ficha de segurança para matérias-primas e o Certificado de Autorização de Utilização de Lotes (CAUL) do INFARMED, I.P. para hemoderivados.(17, 18)

3.3 Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde

Relativamente ao armazenamento, os SF dispõem de diversos grandes locais de armazém: o central, denominado como armazém 10; o destinado a soros, antissépticos, desinfetantes e artigos inflamáveis, armazém 120; o de distribuição em DU, armazém 12; o de farmacotecnia, armazém 13; o ambulatório, conhecido como armazém 20; o armazém quarentena, armazém 18; os destinados aos vários postos de sistemas semiautomáticos Pyxis® nos SC; e ainda o armazém 11, correspondente ao ambulatório do Hospital do Fundão.

Além do espaço físico em si, o armazenamento dos artigos difere também no que diz respeito ao tipo de equipamentos utilizados, na medida em que, com base nas características e exigências dos próprios medicamentos e outros produtos de saúde, estes podem ser colocados em arcas frigoríficas e armários refrigerados de diferentes dimensões; num armário rotativo; em estantes comuns com prateleiras; em módulos com gavetas; ou ainda em armários tipo cofre com dupla fechadura, também com prateleiras, mas de acesso restrito, destinados a benzodiazepinas (BZD) e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), e ainda hemoderivados no caso do armazém 20.(19) Além destes formatos mais tradicionais, existem ainda outros modos de armazenamento de medicamentos como um sistema robotizado denominado Consis® e um sistema de distribuição semiautomática conhecido como Pyxis®, que será, este último, abordado em pormenor numa secção individual posterior do presente relatório. O referido sistema robotizado Consis® existe no setor de ambulatório e visa auxiliar, não só o armazenamento, como também a dispensa de medicamentos. Contudo, apresenta algumas limitações, tais como: necessidade de requerer o ajuste manual ao tamanho das embalagens de medicamentos para introdução no sistema informático propriamente dita; no caso de ser rececionado um medicamento ainda existente, mas de um laboratório diferente, é preciso fazer primeiro o escoamento daquele que já se encontra no sistema e só depois é possível dar seguimento ao armazenamento do mais recente; e ainda o facto de o levantamento dos prazos de validade dos medicamentos presentes neste sistema robotizado ter de ser efetuado de forma manual.

De forma geral, o processo global de armazenamento requer especial cuidado, visto ser imperativo o respeito pelas condições de temperatura e humidade, de ausência de exposição a luz natural, e de segurança e acesso requeridas pelos próprios medicamentos e outros produtos de saúde, daí a criação de metodologias normalizadas

amplamente implementadas nos SF, com base na definição de critérios que zelem pelo cumprimento das boas práticas.(20)

Transversal a qualquer modo de armazenamento, com exceção das matérias-primas, componente esta explorada mais à frente na secção destinada à farmacotecnia, é o modo de organização.(19) É seguida, de forma escrupulosa, uma disposição por ordem alfabética de denominação comum internacional (DCI) e crescente de dosagem, da esquerda para a direita e de cima para baixo, atendendo aos prazos de validade segundo o princípio FEFO (*first expire, first out*). (19) Recorre-se também à utilização de etiquetas identificativas colocadas na exata posição de cada medicamento na prateleira, contendo informação sobre a DCI do medicamento, dosagem, forma farmacêutica e código do produto no sistema informático.(19) Acresce ainda a preocupação de utilizar sinalética de alerta, através de pictogramas e etiquetas, como por exemplo “Dosagens Diferentes” com código de cores (verde, amarelo e vermelho, para dosagens baixa, intermédia e alta, respetivamente), no caso de existir um mesmo princípio ativo com composição quantitativa diferente; “Potencialmente Perigosos”; ou ainda “STOP – Embalagens Idênticas”.(19, 21)

De forma mais particular, começando pelo armazém 10, é possível encontrar medicamentos e outros produtos de saúde destinados a uso geral e grupos mais específicos, na sua maioria presentes no armário rotativo organizado em módulos de A a N; uma área de reserva, onde são guardados os artigos cuja considerável quantidade não permite o seu armazenamento na sua totalidade no local onde seria expectável; uma zona destinada ao armazém de alimentação entérica e parentérica e correspondentes aditivos; e ainda dois armários tipo cofre destinados a BZD e MEP. No referido armário rotativo, mas em secções diferentes dos restantes medicamentos e outros produtos de saúde, é feito o armazenamento de artigos como: CT orais, contraceptivos, hemoderivados, leites para uso pediátrico, medicamentos de ambulatório, medicamentos destinados a estomatologia, antimicrobianos (antibióticos e tuberculostáticos), material de penso, colírios e anestésicos. Numa bancada de apoio, também é possível encontrar o armazenamento de artigos na forma de gavetas inseridas em módulos, sendo estas, no entanto, destinadas a medicamentos com elevada rotatividade.

No que aos CT diz respeito, atualmente, o armazenamento deste tipo de produtos de saúde ocorre no setor de farmacotecnia, com exceção das formas orais como mencionado acima. No entanto, este armazenamento, apesar de seguir as mesmas normas de organização, é característico ao surgir segregado dos demais medicamentos,

é feito numa estante própria, com prateleiras voltadas ao contrário, de forma a criar uma pequena altura que torne menos provável a sua queda e derrame, e a sua sinalização é conseguida através da utilização de fitas com padrão de riscas vermelhas e brancas.(14-16, 19, 20)

Tal como referido anteriormente, existem também dois outros armazéns destinados a soros (de pequeno e grande volumes); um outro que contém antissépticos e desinfetantes; e ainda uma sala destinada ao armazenamento de produtos inflamáveis, que se localiza, esta última, junto à zona de receção de encomendas e saída dos SF diretamente para o exterior, com um conjunto de características e sistemas de segurança inerentes ao tipo de produto a que se destina (porta blindada; existência de uma barreira no chão com vista a conter derrames; paredes, prateleiras e chão de tijolo refratário; e vários chuveiros ativados por fumo colocados no teto).(14, 15, 19, 20)

Um caso à parte que não se enquadra em nenhuma das modalidades já referidas é o sistema de libertação vaginal contendo dinoprostona que tem o seu lugar de armazenamento no congelador dos SF, conforme as indicações do fabricante.(22)

Finalizada a etapa de receção e verificação dos produtos adquiridos, estes são encaminhados para as respetivas zonas de armazenamento mencionadas ao longo da presente secção e aí devidamente arrumados pelos AO, com exceção de BZD e MEP, que pertencem à responsabilidade dos TSDT.

Também neste momento são logo colocados segregados os artigos que requerem rotulagem e/ou reembalagem prévias à sua distribuição. No caso dos primeiros, são armazenados temporariamente no armazém 10 numa prateleira destinada para o efeito. Os rótulos são elaborados por um TSDT e validados por outro, sendo a rotulagem propriamente dita feita pelos AO, sujeita a validação cruzada no final. É ainda efetuado um registo informático integral de todos os rótulos emitidos e anotadas todas as não conformidades associadas. Não só pertencem a este grupo medicamentos destinados a distribuição em DU, como também os que seguem para ambulatório e são destinados a acertos necessários ao cumprimento dos regimes posológicos. Os rótulos criados devem conter a seguinte informação: DCI, dosagem, forma farmacêutica, número de lote e prazo de validade.

3.3.1 Controlo de stocks

De forma geral, no armazém 10 é efetuado um controlo de *stocks* quantitativo diário, através da comparação das listagens informáticas das existências com os produtos

fisicamente presentes.(23) De forma semanal, de terça a quinta-feira são controlados os artigos segundo a classificação ABC no armazém mencionado e, se possível, também no armazém 12, sendo que à segunda e sexta-feira tem lugar, a conferência dos artigos de uso mais específico.(23)

No armazém 13, de forma semanal é efetuada uma contagem integral de todos os medicamentos e outros produtos de saúde existentes no setor.(23)

Quanto ao armazém 20, semanalmente, a cada segunda-feira, tem lugar a contagem e correspondente conferência com as listagens emitidas pelo sistema informático de medicamentos existentes no ambulatório, com exceção de BZD e MEP.(23) Neste setor, são contabilizados os medicamentos existentes no sistema robotizado Consis®, nos armários frigoríficos e no armário comum. Também todas as semanas, mas a cada sexta-feira, é efetuada a contagem de *stock* de BZD e MEP e respetiva e simultânea conferência cruzada com a assistente técnica administrativa, tanto no armazém 20 como no 10.

Em todas as tarefas de controlo de *stocks* acima mencionadas tive oportunidade de participar de forma ativa.

Importa ainda referir que, ao longo deste procedimento exaustivo de contagem de medicamentos e outros produtos de saúde unidade a unidade, é feito o respetivo registo e, após o término deste, é avaliado qualquer desfasamento de quantidades. Este desvio investiga-se repetindo novamente contagens que se encontrem discrepantes ou, no caso de tal persistir, procura-se indagar o motivo que se encontra na origem, podendo este passar pela eventual incorreta realização de transferências entre armazéns ou ausência das mesmas; erros na preparação dos pedidos de reposição de *stock*; lapsos de imputação no sistema informático; equívocos na dispensa; problemas ao nível de consumos e devoluções de SC; e ainda meramente enganos de registo.

Uma situação particular neste âmbito relaciona-se com a questão de recolha de lotes ordenada pelo fornecedor ou pelo INFARMED, I.P.(24) Nesta situação, em primeira instância, é averiguada a existência do referido lote na instituição e, se tal ocorrer, identificada a sua localização exata. É depois recolhido e segregado no armazém quarentena até ser recolhido pelas entidades competentes, devendo depois ser efetuada uma nota de crédito ao CHUCB, E.P.E. por parte da empresa em questão.

3.3.2 Controlo de prazos de validade

Mensalmente e de forma transversal a todos os locais onde se encontram medicamentos e outros produtos de saúde, é feita a avaliação da validade dos artigos existentes, tendo por base uma listagem informática previamente emitida, de forma a fazer o levantamento dos artigos cujo prazo de validade termina dentro de quatro meses.(23) Para todos aqueles cuja premissa anterior se verifica, é registado o número de unidades que se encontram nas referidas condições, identificados, posteriormente, com uma etiqueta de “Validade Reduzida” e colocados o mais à frente possível no seu local de armazenamento, de modo a que sejam os primeiros a ser dispensados, assim que necessários. Ao serem detetados casos em que tal ocorre, sempre que possível, é realizada a substituição dos artigos em questão e encaminhados para um armazém ou SC onde o consumo do referido produto de saúde seja mais frequente e assim se possa evitar o desperdício do mesmo. Acompanhando esta atividade, é sempre realizado o respetivo registo. Além das formas mencionadas, uma outra alternativa passa por tentar efetuar uma troca de artigos com outra unidade hospitalar ou ainda contactar o laboratório fornecedor e solicitar a devolução dos referidos artigos.

Sempre que os artigos nestas condições não tenham sido escoados, estes são retirados do circuito e encaminhados para o armazém quarentena enquanto aguardam abate. De referir que, para este fim, podem ainda seguir todos os artigos cuja devolução não tenha sido aceite por se encontrarem reembalados ou apresentarem embalagens abertas.

Neste âmbito, é ainda efetuado um controlo qualitativo, realizado trimestralmente, através da verificação da conservação, sinalética e identificação dos medicamentos e outros produtos de saúde de forma geral.

Também ao nível do controlo dos prazos de validade, foi-me dada a liberdade de poder realizar a tarefa autonomamente.

3.3.3 Controlo de temperatura e humidade

Visto tratar-se do armazenamento de produtos de saúde, os níveis de temperatura e humidade relativa (HR) demonstram ser parâmetros imprescindíveis à boa conservação e manutenção das características e condições dos artigos em questão, devendo, por isso, ser estreitamente monitorizados.(20) De forma a assegurar este controlo, existe um sistema informático centralizado na própria instituição que permite fazer uma monitorização contínua e em tempo real da temperatura e HR, com emissão de alertas em caso de desvio dos valores parametrizados. No entanto, no caso de falha deste, a verificação é feita manualmente, situação esta vigente durante o período de

estágio. Assim sendo, atualmente, o controlo e registo dos parâmetros referidos são feitos de forma manual, diariamente, ao início e fim do dia, tanto dos sistemas refrigerados (frigoríficos e arcas), como do ambiente do próprio espaço, considerando, para tal, valores de temperatura aceitáveis entre 2 e 8 °C (armazenamento refrigerado) e inferiores a 25 °C (armazenamento não refrigerado) e níveis de HR nunca superiores a 60 % (armazenamento não refrigerado) ou 70 % (armazenamento não refrigerado).

3.4 Distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde

No CHUCB, E.P.E. existem cinco formatos de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde distintos abordados com detalhe seguidamente, resumindo-se em: reposição direta de *stocks* dos SC; distribuição destinada aos doentes em internamento; e ainda distribuição por regime de ambulatório.(25) Devido às suas especificidades, apresentam diferentes modos de funcionamento e circuitos, explanados em pormenor nas respetivas secções do presente relatório. Contudo, em comum, apresentam o facto de se unirem e interligarem pela utilização do SGICM, onde existe uma globalização da informação em permanente atualização, revelando ser uma vantagem imprescindível.

3.4.1 Distribuição clássica ou tradicional

A distribuição clássica, ou também designada por tradicional, foi a primeira forma de distribuição implementada no CHUCB, E.P.E. e tem por base o estabelecimento de um perfil de consumo de cada SC, existindo já, de certa forma, predefinida uma composição qualitativa e quantitativa dos *stocks* máximo e mínimo autorizados.(25) Esta parametrização é feita previamente pelo farmacêutico do setor de aquisição e logística, em consonância com o diretor do SC em causa e o enfermeiro-chefe do mesmo. Mediante esse perfil, o enfermeiro-chefe ou o seu legal substituto, gera uma requisição informática, por norma, ao armazém central, quando necessário. Uma vez gerada a requisição, esta é impressa pelos TSDT nos SF e são preparados os artigos solicitados, tanto pelos referidos profissionais, como pelos AO, encontrando-se estes últimos sujeitos a supervisão dos primeiros. Após a preparação e respetiva conferência, é da responsabilidade dos TSDT proceder ao registo dos números de lotes de determinados produtos (antineoplásicos e imunomoduladores; estimuladores da hematopoiese; anti-infecciosos (como antivíricos); anticorpos monoclonais; e outras categorias de medicamentos onde, reconhecidamente, é importante haver o registo do número de lote de forma a garantir a rastreabilidade do artigo e apurar a sua origem ou aplicação, no caso de tal ser necessário) e efetuar a imputação ao SC ao dar saída informática dos produtos.(26) Cabe aos AO fazer as entregas nos SC, sendo que, ao

chegar aos mesmos, uma vez que os artigos são acompanhados pelas respetivas requisições impressas, é efetuada uma conferência pelo enfermeiro que recebe os artigos.

No caso de soros, antissépticos e desinfetantes e inflamáveis, em vez de ser dirigido ao armazém central, o pedido é diretamente solicitado ao respetivo armazém. Neste caso, com o auxílio de um aparelho de leitura ótica (*personal digital assistants* (PDA)), os AO preparam os pedidos, emitem-nos e imprimem-nos, possibilitando, posteriormente, que os TSDT possam efetuar a conferência, autorizando a sua entrega ao SC requisitante.

Na instituição, os pedidos são aceites e satisfeitos diariamente de segunda a sexta-feira, segundo calendarização definida, até às 14 horas, salvo necessidades urgentes, casos estes em que deve ser feito um contacto telefónico prévio para os SF, antes de efetuada a requisição informática.

Na eventualidade de ocorrerem roturas de *stock*, o SC deve ser informado, procurando repor a falha assim que possível.

Enquanto parte integrante do setor de aquisição e logística dos SF, durante o período de estágio, tive oportunidade de acompanhar de perto e colaborar ativamente neste processo de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde.

3.4.2 Distribuição por reposição de *stocks* nivelados

A distribuição por reposição de *stocks* nivelados ocorre segundo dois formatos distintos: por carregamento e troca de carros ou por verificação do *stock* de medicamentos e outros produtos de saúde nos SC.(25)

Quanto ao primeiro modelo, este diz respeito a um tipo de distribuição no qual se encontram previamente definidos os *stocks*, de forma qualitativa e quantitativa. São utilizados carros para o armazenamento de medicamentos, o que permite aos SC ter os artigos sempre disponíveis e acessíveis, segundo uma composição fixa adaptada às suas necessidades.(25)

De um modo geral, o processo decorre com base numa calendarização definida e da seguinte forma: os carros são levantados nos SC e entregues nos SF pelos AO. Ao chegar, os TSDT efetuam uma análise de existências e, recorrendo ao PDA, ao detetarem faltas, geram automaticamente o pedido e repõem os artigos em causa para

quantidades máximas, efetuando-se diretamente a imputação ao SC. Após a preparação dos carros, estes são entregues no respetivo SC pelos AO.

Existe um diferente número de carros alocados aos SC, sendo tal variação justificada pelo facto de haver consumos de artigos variáveis, ou seja, SC mais pequenos dispõem apenas de um carro, sendo este trazido para os SF, feito o seu carregamento e a entrega no próprio dia, ao passo que SC com maior rotatividade de medicação e necessidade de que esta se encontre sempre disponível fazem uso de dois carros, utilizados nos SC e repostos nos SF de forma alternada.

Sempre que ocorra uma rotura de *stock*, deve ser colocada uma etiqueta identificativa do sucedido na gaveta correspondente ao medicamento em causa e preenchido um impresso próprio com a mesma informação, sendo este colocado na lateral do carro.

Relativamente à reposição por verificação do *stock* de medicamentos e outros produtos de saúde nos SC, segundo modelo de distribuição por reposição de *stocks* nivelados, este tem por base a existência de *stocks* físicos de artigos nos próprios SC. Esta forma de armazenamento também ocorre segundo níveis fixos previamente estabelecidos, sendo a sua reposição feita consoante uma calendarização estipulada.(25)

Com o auxílio do PDA, o TSDT ou o AO, no caso do Hospital do Fundão, em dias definidos, desloca-se aos SC, efetua a contagem dos artigos e gera, no momento, um pedido informático de reposição, com base na diferença entre o *stock* máximo e a quantidade efetivamente existente. Posteriormente, é realizada a preparação do pedido e entregues os artigos em falta.

Durante o tempo de permanência no setor de aquisição e logística dos SF, pude participar na preparação desta forma de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde.

3.4.3 Distribuição semiautomática de medicamentos – Pyxis®

Pyxis® é a denominação dada ao sistema de distribuição semiautomático existente nos SF do CHUCB, E.P.E.(27, 28) É no armazém 10 que tem lugar a consola central, que permite o controlo global de todo o sistema, estando a cargo dos farmacêuticos do setor de ambulatório a reposição de BZD e MEP, dispensados por circuito especial, e dos TSDT afetos ao armazém central a reposição de toda a restante medicação. Na instituição, existem quatro estações Pyxis® nos seguintes SC: Bloco Operatório (BO), Unidade de Cuidados Agudos Diferenciados (UCAD), Urgência Geral e Urgência Pediátrica.(27)

O *stock* do sistema semiautomático em questão é pré-definido pelos SF, nomeadamente pelo farmacêutico afeto ao setor de aquisição e logística, pelo diretor do SC de cada unidade e pelo responsável da equipa de enfermagem, existindo três parâmetros de referência de quantidades armazenadas: um nível máximo, um nível mínimo e um nível crítico, segundo os quais, diariamente, é feita a avaliação da necessidade de reposição, tendo lugar, a cada sexta-feira, uma análise mais minuciosa. Esta reposição é da responsabilidade dos profissionais acima referidos, que ficam incumbidos de assegurar a restituição adequada do *stock* do sistema nos SC anteriormente mencionados. Para tal, recorrendo e fazendo uso da sua sensibilidade e experiência para ajuste de quantidades a repor, adaptam este processo de forma a facilitar a logística (se adequado e aceitável, é feito o arredondamento à unidade, por exemplo, à embalagem) e assegurando as possíveis necessidades urgentes, principalmente as que possam surgir durante o fim de semana. Conhecendo os SC e os gastos dos mesmos, esta adequação revela ser uma vantagem significativa, visto que, apesar dos níveis de *stocks* estipulados, se procura otimizar a tarefa de reposição e dar uma resposta mais apropriada.

Resumidamente, o procedimento em questão passa pelas seguintes etapas: consulta dos movimentos e emissão das listagens referentes às necessidades de reposição; avaliação das quantidades a repor consoante o SC e o consumo efetivamente realizado pelo mesmo; transferência informática dos produtos do armazém 10 para os respetivos armazéns avançados; e, por fim, visita aos serviços hospitalares para realizar a reposição propriamente dita.(27) Sempre que possível, é levada a cabo segundo o princípio FEFO e, no caso de algum medicamento se encontrar perto do término da sua validade, é efetuada uma análise atendendo ao gasto que é feito do mesmo e se equaciona se deve permanecer no mesmo SC em que se encontra, ou deve antes ser transferido para outro com um uso mais frequente do artigo, evitando perdas ao exceder o prazo de validade.

Cada consumo de medicamentos pelo SC através desta via dá entrada imediata no sistema informático, ficando registado cada movimento realizado; o respetivo operador responsável por ele, dado que o acesso a este sistema restrito é acionado por impressão digital; e ainda o doente a que se destina, o que demonstra ser bastante benéfico em termos de controlo de intervenientes no processo e rastreabilidade de artigos. Além disso, a atualização a cada movimento efetuado, de forma interligada e sincronizada, e o modo semiautomático e informatizado como o processo é levado a cabo, traduz-se numa forma de minimização de erros de transcrição e compreensão de manuscritos

como ocorre, por exemplo, no caso do “Anexo X” para BZD e MEP, abordado em pormenor mais à frente.

Enquanto parte integrante temporária do setor de ambulatório e do de aquisição e logística, durante o período de estágio no CHUCB, E.P.E., tive possibilidade de acompanhar e intervir em todo o procedimento inerente à gestão e reposição deste tipo de sistema semiautomático de distribuição.

3.4.4 Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos

A distribuição de medicamentos em DU constitui um setor dos SF, através do qual o farmacêutico participa ativamente na farmacoterapia dos doentes, dado que é o profissional responsável pela interpretação e validação da prescrição médica, estando igualmente apto a realizar as tarefas de preparação, conferência e entrega da medicação.(29) De referir que, nos SF do CHUCB, E.P.E., as etapas de preparação e entrega da medicação encontram-se a cargo dos TSDT e AO afetos ao setor em causa, respetivamente, e a fase de conferência apresenta-se num período de transição de profissionais responsáveis (de farmacêuticos para TSDT), alteração esta a que tive oportunidade de assistir durante o decorrer do estágio.

Este sistema de distribuição é caracterizado por se destinar a um período de 24 horas, se centrar na reembalagem e apresentar como objetivos a maximização da segurança no circuito do medicamento; o conhecimento mais aprofundado do perfil farmacoterapêutico dos doentes internados na instituição; a diminuição do risco de interações e da ocorrência de erros associados; a preocupação pela racionalização da terapêutica; o decréscimo do tempo e trabalho despendidos pelas equipas de enfermagem na preparação e gestão da medicação, redirecionando-se, assim, para o cuidado do doente; e ainda a correta atribuição dos custos inerentes.(29)

No CHUCB, E.P.E., os SC abrangidos por este tipo de distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde são: Cirurgia 1 e 2; Medicina 1 e 2; Especialidades Cirúrgicas; Especialidades Médicas, como por exemplo Cardiologia, Oftalmologia ou Reumatologia; Gastrenterologia; Ginecologia; Obstetrícia; Ortopedia; Pediatria; Pneumologia; Psiquiatria e Abuso Agudo de Substâncias; Unidade de Acidente Vascular Cerebral (UAVC); UCAD; e UCI. Quanto ao Hospital do Fundão, Medicina Interna; Medicina Paliativa; Unidade de Infeciologia; Psiquiatria e Abuso de Substâncias e Alcoologia; e Unidade de Hospitalização Domiciliária são os SC que

usufruem de distribuição individual diária em DU de medicamentos a partir dos SF localizados na Covilhã.(29)

3.4.4.1 Transcrição e validação da prescrição médica

A primeira etapa do procedimento associado a este tipo de distribuição centra-se na prescrição médica, na medida em que a dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde neste âmbito implica, necessariamente, a existência de uma prescrição médica devidamente preenchida.(29) A referida prescrição pode figurar em dois formatos: um manual e um eletrónico. O primeiro é de carácter excecional, visto que a sua utilização é autorizada apenas em casos de falha informática ou comprovada incapacidade do médico prescriptor por inadaptação ao sistema informático, situações estas previstas e contempladas pela legislação. Ainda assim, é realizada num impresso devidamente aprovado pelo CHUCB, E.P.E. e apresenta um duplicado que deverá ser entregue nos SF. Sendo num formato manuscrito, a prescrição carece de interpretação, transcrição e posterior validação, tarefas estas levadas a cabo pelos farmacêuticos. Quanto ao modelo informatizado, é a forma atualmente implementada e utilizada, que permite uma prescrição elaborada pelos médicos da instituição diretamente no SGICM, onde ocorre um registo individualizado da terapêutica instituída a cada doente internado. Além do próprio perfil farmacoterapêutico, existem ainda disponíveis informações úteis relativamente ao histórico clínico; à componente de patologia clínica que remete para análises do doente realizadas no CHUCB, E.P.E.; a alertas de alergias já reportadas; a interações medicamentosas (IM); a observações de médicos e farmacêuticos; ao próprio resumo das características do medicamento (RCM) dos vários fármacos prescritos, entre outras. Neste caso, suprime-se a interpretação e transcrição, restando a tarefa de validação, que consiste em analisar cuidadosamente a prescrição médica, de forma a detetar eventuais duplicações; doses, vias de administração ou frequências incorretas; IM; alergias do doente; mas também garantir o cumprimento do Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, E.P.E., bem como, se aplicável, o correto preenchimento da justificação obrigatória de prescrição de antibióticos de uso restrito, tudo isto com vista a efetuar a melhor escolha possível do medicamento para aquele doente em concreto. Aquando da referida análise, ao surgir alguma dúvida, é contactado telefonicamente o médico assistente do doente ou o médico de apoio do serviço, de forma a prosseguir com a etapa de validação.

3.4.4.2 Preparação da medicação

Apenas depois da validação da prescrição por parte dos farmacêuticos, são gerados, emitidos e impressos os mapas de distribuição referentes a cada serviço de

internamento, enviados para os sistemas semiautomáticos KARDEX® e *fast dispensing system* (FDS®).(29)

A medicação é preparada pelos TSDT com o auxílio dos AO da seguinte forma: identificação de cada gaveta de medicação, através de etiqueta, com os dados relativos a cada doente (nome, o mais completo possível; número do processo clínico; data de nascimento; SC em questão; número da cama; e data a que se destina a medicação enviada); e preparação da medicação propriamente dita de forma manual, individualizada e em DU, segundo os mapas de distribuição gerados para 24 horas.(19, 29) Ainda ao nível da identificação dos doentes, idealmente e, segundo o procedimento interno elaborado pelos SF neste contexto, são colocadas etiquetas de alerta “Nomes Idênticos” no caso de doentes do mesmo SC conterem dois ou mais nomes iguais, nomes invulgares, ou outra situação reconhecida como de risco.(19)

As referidas gavetas são colocadas em módulos dos SF afetos aos vários SC, denominados cassetes de DU. Cada gaveta, destinada a um único doente e a um único dia, encontra-se dividida em quatro secções, preparadas para incluir a medicação correspondente a manhã, almoço, tarde/noite e SOS, sendo a Psiquiatria a exceção deste modo de organização em que é colocada medicação correspondente a manhã, almoço, tarde e jantar/SOS, devido à elevada quantidade de medicamentos administrados aos doentes internados no referido SC.

Externamente às cassetes, são enviados artigos de maior dimensão, como suplementos alimentares; inaladores ou pomadas multidoses; seringas pré-cheias; soluções para perfusão de maior volume; medicamentos como estimuladores da hematopoiese ou imunomoduladores, que, neste caso, requerem condições de conservação específicas, como refrigeração; ou ainda outros, sendo estas variantes de artigos enviadas em caixas fechadas identificadas como pertencentes aos SF e ao SC a que se destinam, ou em malas térmicas. Todos os medicamentos e outros produtos de saúde externos às cassetes são igualmente identificados com etiquetas autocolantes, contendo os mesmos campos de preenchimento que as etiquetas das gavetas.(19)

À sexta-feira tem lugar a preparação da medicação num outro formato, dado que, para uma grande parte dos SC, inclui também a medicação destinada ao fim de semana, pelo que as gavetas surgem em triplicado para cada doente.(29) Neste âmbito, é tido ainda o cuidado de destacar esta questão, ao serem colocadas etiquetas autocolantes referentes às datas dos dias em questão, bem como alertas na zona de transição entre estes (“sexta-feira → sábado”; “sábado → domingo”; e “domingo → segunda-feira”).(19)

Os designados pedidos urgentes e todas as alterações que surjam após a emissão dos mapas de distribuição, cuja preparação era outrora assegurada inteiramente pelos farmacêuticos, passa agora a ser do domínio dos TSDT, com exceção do chamado “horário de serviço”, isto é, das 17 às 22 horas, ou durante a noite, em que o farmacêutico se encontra em regime de prevenção.(29) No caso das cassetes ainda se encontrarem nos SF, são feitas diretamente as alterações devidas, como adição ou retirada de medicação; inclusão de nova gaveta no módulo associada a novo doente internado; ou mesmo exclusão da gaveta da cassete, correspondendo a alta clínica. Tendo já sido feito o envio das cassetes para os SC, a medicação solicitada é preparada para sacos destinados ao efeito, devidamente identificados com as mesmas etiquetas autocolantes já mencionadas anteriormente.

Sob supervisão farmacêutica, durante o período de estágio, tive oportunidade de realizar a preparação da medicação correspondente a “pedidos urgentes” e medicação alterada.

3.4.4.3 Conferência da medicação

A terceira etapa do processo de distribuição em DU, como referido do início desta secção, era da inteira responsabilidade dos farmacêuticos, passando agora a ser efetuada pelos TSDT. Consiste numa conferência da medicação gaveta a gaveta e ainda das caixas externas aos módulos, associada à imputação dos consumos correspondentes aos doentes, bem como do registo dos números de lotes e respetivas quantidades, no caso de medicamentos sujeitos a movimentação por lote, sendo os medicamentos abrangidos por este processo já mencionados na secção “3.4.1 Distribuição clássica ou tradicional”.(29)

Aquando da conferência da medicação preparada, ao identificar a existência de doses parciais de preparações injetáveis, é colocada a etiqueta “Dose Parcial”, para que o enfermeiro encarregue da administração esteja alerta e se minimize mais uma fonte de erro.(19)

Após a verificação acima descrita, é realizado um registo dos erros de preparação detetados em função do número de doentes para o qual é cedida medicação, por cada SC, através do preenchimento do impresso Relatório de Não Conformidades, avaliado mensalmente no âmbito do sistema de controlo de qualidade implementado nos SF.(3)

Durante o tempo de permanência neste setor dos SF, pude participar ativamente nesta etapa de conferência da medicação, retificação de erros de preparação e registo dos mesmos no referido impresso.

3.4.4.4 Entrega da medicação

A entrega da medicação, de forma geral, é assegurada pelos AO dos SF nos horários predefinidos para o efeito, excetuando fins de semana e feriados, cuja responsabilidade fica a cargo dos próprios SC.(29) Relativamente aos pedidos urgentes realizados fora dos períodos considerados de envio normal, a entrega desta medicação é feita também pelos AO, mas, neste caso, também já dos SC.

Este último passo do processo de distribuição requer uma atenção especial no que diz respeito ao modo de transporte em que ocorre, visto que é necessário garantir uma forma segura de o fazer, respeitando as condições de conservação dos medicamentos, assegurando, assim, a integridade e respetiva qualidade dos mesmos. Um exemplo desta particularidade é a medicação termolábil, já referido anteriormente, que, ao necessitar de armazenamento refrigerado, apenas é retirada do seu local no momento exato prévio ao seu transporte e alocada a um termoacumulador, de forma a não provocar a interrupção da cadeia de frio, sendo os artigos, nos SC, colocados no frigorífico pelo enfermeiro que os recebe.(19)

Aquando do momento da entrega do novo módulo contendo a medicação preparada, é feita a recolha das cassetes do dia anterior pelos AO. Também neste momento se dá a devolução de medicação não administrada, através do retorno aos SF na gaveta e cassette em que foi enviada, sendo depois contabilizada e revertida informaticamente por doente, encontrando-se este processo a cargo dos TSDT. Após a devolução, é emitida uma listagem das revertências por SC, enquanto os AO realizam a conferência e, posteriormente, arrumação nos devidos lugares na sala de distribuição de DU.

Ao chegar aos SC, a medicação é também conferida pela equipa de enfermagem que, ao detetar algum tipo de falha, comunica a ocorrência aos SF, por escrito, até um máximo de 2 horas após a entrega, onde deve indicar o nome do doente em causa, o número do processo clínico, o número da cama em que o mesmo se encontra e o artigo em falta.

Aquando da entrega da medicação nos SC, previamente à atual situação pandémica ainda em curso, ocorria um registo de receção através da assinatura por parte de um responsável da equipa de enfermagem num impresso destinado ao efeito, porém, este

modo de registo encontra-se suspenso, de forma a minimizar a troca de objetos entre os profissionais dos diversos serviços do CHUCB, E.P.E.

3.4.5 Distribuição de medicamentos em regime de ambulatório

3.4.5.1 Caracterização e competências do setor

O espaço físico do setor de ambulatório traduz-se num gabinete que permite o atendimento aos utentes, tendo uma porta para o corredor da instituição; duas secretárias com computadores; quatro formas diferentes de armazém (dois armazéns refrigerados, um armário comum, um armário específico de BZD e MEP e um sistema robotizado de armazenamento de medicamentos (Consis®)); uma mesa com um computador de apoio ao armazém robotizado; um pequeno armário de gavetas para arquivo temporário de requisições; um armário de arquivo; uma prateleira de apoio para etiquetas e documentos; contentores de descarte de medicamentos; panfletos informativos para o doente e cadeiras de espera no lado exterior do ambulatório.

Relativamente aos recursos humanos, existem dois farmacêuticos sobre os quais recai a total responsabilidade do setor, visto que a dispensa de medicamentos em regime de ambulatório é exclusivamente da competência destes profissionais de saúde.

É um serviço em funcionamento no Hospital Pêro da Covilhã de segunda a sexta-feira, excluindo feriados, das 9 às 17 horas, e, no Hospital do Fundão, às segundas e quintas-feiras, das 10 às 13 horas e das 14 às 16 horas.

São do âmbito do setor de ambulatório tarefas como: cedência de medicamentos ao doente; atendimento individualizado e personalizado do mesmo; reposição de *stocks* de BZD, MEP e hemoderivados nos e aos serviços hospitalares; conferência de *stocks* do setor; apoio ao médico; validação da prescrição médica aquando da dispensa; seguimento farmacoterapêutico de doentes; realização de teleconsultas e consultas farmacêuticas; execução de farmacovigilância ativa; e elaboração e revisão de folhetos e panfletos com base no folheto informativo (FI) e RCM dos próprios produtos de saúde.(30)

De forma diária, procede-se à dispensa de medicamentos aos doentes; à verificação de *stocks* de BZD e MEP de cada estação Pyxis®; e, em relação ao dia anterior, efetua-se a conferência de imputações no sistema informático de dispensa de BZD, MEP e hemoderivados, assim como do receituário, isto é, das cedências realizadas de outros medicamentos que não os mencionados. A par com esta última tarefa de confirmação, ocorre o respetivo preenchimento do registo de seguimento farmacoterapêutico, doente

a doente, de determinados medicamentos selecionados. Os critérios de elegibilidade para os fármacos a incluir neste tipo de registo passam pelo elevado custo que a terapêutica acarreta para a instituição, bem como pela necessidade de acompanhamento do doente e do tratamento que realiza, em termos de monitorização de IM, reações alérgicas, adesão e cumprimento do regime terapêutico estipulado. Esta monitorização é feita de forma mais restrita para patologias como esclerose múltipla (EM), vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (VIH/SIDA), hepatite B e C, hipertensão pulmonar, esclerose lateral amiotrófica (ELA), entre outras. Derivado deste controlo e da análise mensal do mesmo, uma vez detetado um doente não aderente, é feita a comunicação desse caso ao respetivo médico.

Semanalmente, existe também um conjunto de atividades definidas, executadas pela seguinte ordem em termos de dias da semana: contagem de todos os medicamentos existentes no armazém 20, com exceção de BZD e MEP (segunda-feira); realização do pedido de reposição ao armazém central (terça-feira); reposição dos medicamentos solicitados no dia anterior e sinalização da necessidade de aquisição ou antecipação de entrega de encomenda devido a alguma eventual falta detetada (quarta-feira); pedido de reforço de *stock*, se necessário (quinta-feira); e, por último, contagem de BZD e MEP de forma cruzada com a assistente técnica administrativa (sexta-feira).

A importância deste setor dos SF assenta no facto de se tratar de uma atividade que requer elevada responsabilidade e que se traduz numa acrescida importância, não só para a instituição em si, como para o próprio doente, devido ao tipo de produtos de saúde que pertencem ao âmbito hospitalar, à sua especificidade e à necessidade de acompanhamento e monitorização de adesão, tanto pelo regime posológico, como pela possibilidade de ocorrência efeitos adversos, como pelo custo associado, e ainda pelo facto existir uma comparticipação total da terapêutica.(30)

Durante o tempo de permanência neste setor dos SF, tive oportunidade de acompanhar todas as atividades nele levadas a cabo. Além disso, pude também participar ativamente na sua grande maioria, auxiliando a preparação de medicamentos para dispensa ao doente; intervindo na reposição e conferência de *stocks* de receituário, BZD, MEP e hemoderivados; ao nível da validação da prescrição médica e de requisições; fazendo o registo do seguimento farmacoterapêutico de doentes; e ainda realizando a revisão e elaboração de panfletos informativos destinados aos doentes, no âmbito dos temas “Guia Nutrição na Neutropenia” e “Guia EM”, respetivamente, mas também revisão de FI alusivos a medicamentos cedidos em ambulatório.

3.4.5.2 Dispensa de medicamentos a doentes

A dispensa de medicamentos em regime ambulatorial ocorre de forma completamente gratuita, isto é, não existe, a cargo do doente, qualquer custo da medicação levantada e do tratamento que realiza.(30)

Esta cedência pode acontecer nas seguintes circunstâncias: doentes em regime de ambulatório; doentes provenientes da consulta externa do CHUCB, E.P.E.; no âmbito do hospital de dia (HDI); em internamento no momento da alta; em casos excepcionais de doentes do serviço de urgência; ou ainda, tratando-se de medicamentos biológicos, cuja prescrição pode proceder também de instituições externas, sejam públicas ou privadas, desde que devidamente sustentado por lei, ao abrigo da Portaria n.º 48/2016, de 22 de março.(30, 31) Desta forma, é importante que a dispensa de determinados medicamentos ocorra neste contexto, na medida em que é possível implementar um maior controlo e vigilância necessários.

Existem patologias estipuladas segundo as quais a dispensa de medicamentos é realizada em regime de ambulatório, agrupando-se em patologias legisladas e não legisladas.(30, 32) As primeiras incluem as áreas de oncologia; psiquiatria; insuficiência renal crónica (IRC); transplantação (renal e cardíaca); seropositividade (VIH/SIDA); EM; ELA; hepatite C; fibrose quística (FQ); síndrome de Lennox-Gastaut (SLG); doença de Machado-Joseph (DMJ); acromegalia; hemofilia; polineuropatia amiloidótica familiar (PAF); planeamento familiar; défice de hormona do crescimento; tuberculose; artrite reumatoide (AR); e síndrome de Alagille e Fallot. Por outro lado, a secção das patologias não legisladas inclui: hipertensão pulmonar; hepatite B; osteoporose grave; transplantação (hepática e intestinal ou associada a novos imunossuppressores e antivíricos); VIH/SIDA (outros anti-infecciosos); e ainda os casos de medicamentos em xaropes, papéis, colírios fortificados; com AEX; e medicamentos órfãos.(32)

Em situações em que doentes externos à instituição e com as patologias elencadas na Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, a prescrição tem de figurar num modelo materializado, em vez de se apresentar no formato digital comum via SGICM.(31) São inseridos no sistema informático pelo farmacêutico elementos complementares: número da receita em papel; data da dispensa; número do processo clínico; iniciais do nome do doente; sexo; data de nascimento; diagnóstico e data do mesmo; data de início de terapêutica atual; identificação do médico prescriptor (número da Ordem dos Médicos); especialidade em causa; terapêutica prescrita; quantidade dispensada (número de unidades, dosagem e posologia); local de prescrição; ocorrência de reações

adversas a medicamentos (RAM) notificáveis; e data prevista do fim da terapêutica. A este nível, tratando-se comumente de medicamentos biológicos, antes de ser dado por terminado o atendimento do doente, informaticamente, é feito o preenchimento do Registo Mínimo de Biológicos, enviado mensalmente para o INFARMED, I.P. De referir ainda que este tipo de receitas médicas são, muitas vezes, faturáveis a outros subsistemas de saúde, pelo que são depois remetidas ao departamento de faturação do CHUCB, E.P.E. para continuação do processo.

Existem duas formas de periodicidade de dispensa de medicamentos em contexto de ambulatório: para tratamentos superiores a um mês, informação essa presente na receita, a cedência é parcelar, isto é, feita mês a mês; por outro lado, sendo uma prescrição destinada a casos de VIH/SIDA, segundo o Despacho n.º 13447-B/2015, de 20 de novembro, a cedência de medicamentos pode corresponder a períodos superiores a um mês, mediante critério médico.(30, 33) Ainda sobre a temática de frequência de dispensa de medicamentos, atendendo à atual e grave situação pandémica que se vive provocada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), a cedência de medicamentos em regime de ambulatório tem sido adaptada e recalculada, ou seja, sempre que possível, é fornecida medicação para mais tempo do que o que usualmente era feito, de forma a atrasar a necessidade de nova visita dos doentes ao ambiente hospitalar, com vista a salvaguardar a saúde dos mesmos.

Tendo por base o procedimento interno dos SF orientador da dispensa de medicamentos no âmbito do setor de ambulatório, é seguido um fluxograma, inteiramente a cargo do farmacêutico, segundo o qual, acedendo informaticamente à prescrição médica, se procede à sua validação, seguida da verificação da autorização da mesma.(30) No caso destes dois pontos não se encontrarem conforme, o médico prescriptor é contactado de forma a solucionar o problema detetado ou proceder apenas à confirmação da mesma, se necessário. Uma vez averiguados, passa-se à preparação da medicação a dispensar, sendo esta depois conferida. Seguidamente, são prestados os devidos esclarecimentos ao doente ou ao seu cuidador e entrega-se a medicação, bem como informação escrita complementar. Finalmente, é efetuada a saída da medicação no sistema informático, tendo-se o cuidado de registar o centro de custo associado, o número de unidades dispensadas e respetivo(s) número(s) de lote(s), bem como qualquer observação relevante associada ao atendimento no processo do doente.

Relativamente ao sistema informático, neste âmbito é possível ter acesso à ficha do doente, onde existe informação sobre os seus dados pessoais (nome completo; data de nascimento; número do processo clínico; número de beneficiário; entidade

financiadora (subsistema de saúde ou seguradora); morada; e contacto telefónico); consultas e respetivas datas; médico prescriptor e especialidade associada à prescrição; farmacêutico responsável; receita médica em si; data da mesma; respetivo centro de custo; diploma legal ou autorização do CA ou CFT ao abrigo dos quais a dispensa se encontra sustentada; historial farmacoterapêutico; observações pelo farmacêutico consideradas pertinentes; e avaliação da adesão à terapêutica pelo cálculo da *compliance*. A prescrição, para ser considerada válida, deve incluir a identificação do doente e o número de beneficiário; a identificação do médico prescriptor; a data de emissão; a secção correspondente ao medicamento, onde consta DCI ou nome genérico, dosagem, posologia, forma farmacêutica e número de unidades a dispensar ou duração da terapêutica prescrita.

Aquando da dispensa de medicação, informação complementar verbal, mas também escrita são cedidas ao doente, dizendo respeito ao nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, via e modo de administração, condições de armazenamento, efeitos secundários expectáveis e contacto dos SF.(34)

A primeira dispensa, idealmente, deve ser feita ao próprio doente e as posteriores ao mesmo ou ao seu cuidador, no caso de impossibilidade do primeiro, apresentando o cartão de cidadão ou o número de utente e, sendo a cedência feita a outra pessoa que não o destinatário do tratamento, a identificação de ambos. Mais uma vez, devido à instalada situação de crise em termos de saúde pública que atualmente se vive, de forma a evitar a troca de objetos pessoais, foram criadas alternativas a este nível, como a solicitação do nome completo do doente e a confirmação da data de nascimento do mesmo ou da morada, bem como, a identificação da pessoa que levanta a medicação, no caso de não ser o próprio doente fazê-lo.

Aquando do início de um novo tratamento, além de prestada informação dita comum (nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, regime posológico, via e modo de administração, condições de armazenamento, precauções e cuidados a ter e efeitos secundários expectáveis), é feita referência à possibilidade de notificação de RAM, consequência do incumprimento e o que fazer em caso de perda ou roubo da medicação.(30) Inquire-se ainda o doente ou o seu representante sobre dúvidas, avalia-se a compreensão do mesmo sobre os esclarecimentos dados e faculta-se informação escrita com o conteúdo considerado mais essencial. Além disso, em casos cuja medicação apresenta um custo para o centro hospitalar de valor igual ou superior a 200 €, é impresso um documento contendo essa informação, de carácter meramente informativo e indicativo, de forma a consciencializar os doentes dos custos que a sua

terapêutica acarreta para a instituição, da importância da sua correta administração, do seu bom uso e conservação. Aliado a este, é também solicitada a assinatura de um termo de responsabilidade conforme o doente confirma que todas as informações lhe foram cedidas e em como se compromete a realizar o correto uso e conservação dos produtos.

3.4.5.3 Medicamentos sujeitos a circuitos especiais de distribuição

3.4.5.3.1 Benzodiazepinas e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

As BZD, assim como os MEP, em ambiente hospitalar, encontram-se sujeitos a um regime especial, dado o seu carácter muito próprio.(35) Os medicamentos da segunda classe farmacoterapêutica mencionada que existem nos SF do CHUCB, E.P.E. encontram-se presentes no Anexo 2.1, à luz do referido no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.(36)

Os produtos de saúde em causa podem encontrar-se sob duas formas distintas de armazém e, conseqüentemente, ter inerentes processos de distribuição e registo igualmente diferentes.(35) BZD e MEP podem estar armazenados tanto em armários tipo cofre com dupla fechadura nos SF, como em sistema Pyxis® nos SC, onde este tipo de armazém avançado tem lugar. Este último surge como forma de substituição do “Anexo X”, uma vez que se trata de um processo informatizado. O referido anexo (Modelo n.º 1509 da Imprensa Nacional-Casa da Moeda, S.A. (INCM, S.A.)), representado no Anexo 2.2, destina-se a ser utilizado para registo manual dos movimentos de BZD e MEP nos serviços hospitalares.(37) Neste caso, estes apresentam, naturalmente, *stocks* fixos deste tipo de produtos e, aquando da administração a um doente, é registado neste livro de impressos o consumo efetuado para posterior pedido de reposição aos SF.(35) Cada folha do livro diz respeito, exclusivamente, a apenas uma substância ativa e o preenchimento da mesma é feito da seguinte forma: aquando da administração de uma BZD ou um MEP a um doente, o enfermeiro responsável regista esse consumo, anotando a DCI, a forma farmacêutica e a dosagem; o nome do(s) doente(s), o respetivo número do processo clínico, a data da administração, a dose/quantidade administrada; a assinatura de quem o fez e ainda alguma eventual observação. Chegada essa requisição para reposição de *stock* aos SF, o farmacêutico, antes de efetuar a cedência solicitada, tem de validar o “Anexo X”, verificando o correto preenchimento dos campos anteriormente referidos, bem como o do serviço requisitante e a identificação do médico diretor do SC ou do seu legal substituto (assinatura, número mecanográfico e data). Além disso, o farmacêutico

deverá também ele incluir no mesmo impresso os mesmos elementos identificativos referentes a si e solicitar o mesmo ao AO do SC que recebe os BZD ou MEP. Este impresso apresenta um original autocopiativo (“Via Farmácia”), que fica arquivado nos SF, e um duplicado (“Via Serviço”), que é deixado no livro e segue juntamente com os medicamentos cedidos, sendo exatamente iguais em termos de campos de preenchimento. Findado este procedimento, é feita a imputação da saída no sistema informático pelo farmacêutico, tendo o cuidado de fazer o registo do(s) número(s) de lote(s). Após a conferência, que tem lugar no dia seguinte, os impressos “Via Farmácia” são entregues à assistente técnica administrativa para registo e recolha da identificação (assinatura, número mecanográfico e data) da DT dos SF ou do seu legal substituto. Trimestralmente, é realizado o envio do registo dos movimentos de MEP – Mapa Geral de Estupefacientes e Psicotrópicos – ao INFARMED, I.P.

No cuidado pelo cumprimento das normas e orientações definidas devido à situação pandémica em curso, foi criada uma alternativa ao “Anexo X” em formato desmaterializado destinada aos SC onde é feito o tratamento de doentes com doença provocada pela infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19).

3.4.5.3.2 Medicamentos hemoderivados

É definido como medicamento hemoderivado qualquer produto de saúde obtido a partir do plasma humano, sendo que, segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, entende-se por medicamento derivado do sangue ou do plasma humanos, qualquer “medicamento preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente a albumina, os concentrados de fatores de coagulação e as imunoglobulinas de origem humana”.(11)

À semelhança do procedimento interno dos SF definido para a dispensa geral de medicamentos em regime de ambulatório, também a distribuição de hemoderivados, apesar de medicamentos bastante distintos, pertence a um circuito especial e é seguido um fluxograma semelhante, igualmente da inteira responsabilidade do farmacêutico(17, 38). Mediante prescrição médica, neste caso particular na forma do impresso em papel de requisição/distribuição/administração de medicamentos hemoderivados da INCM, S.A. (Modelo n.º 1804), representado no Anexo 2.3, o farmacêutico inicia o processo de dispensa com a etapa de validação e, no caso de ser levantada alguma questão, o médico prescriptor é contactado.(39) Existindo condições para seguir a ação, é realizado o cálculo da quantidade de hemoderivado necessária para a realização do tratamento, preparada a medicação e posteriormente cedida.(17)

Relativamente à documentação, o próprio impresso apresenta uma “Via Farmácia” e uma “Via Serviço”. A primeira é autocopiativa, contendo também instruções sobre o procedimento, o circuito em causa e ainda o modo de arquivo, sendo conservada nos SF depois de terminado o registo. A segunda segue, juntamente com o hemoderivado cedido devidamente etiquetado, para o serviço requisitante e é arquivada no processo clínico do doente.

Em termos de preenchimento, no referido impresso existem quadros de A a D com diferentes finalidades e destinatários. O Quadro A diz respeito à identificação do doente e do médico prescriptor e no Quadro B tem lugar a requisição propriamente dita e a justificação clínica que sustenta a mesma. O Quadro C destina-se ao registo de distribuição a preencher pelo farmacêutico responsável, onde se inclui a designação do medicamento, a dosagem, o número de lote, o laboratório de origem ou fornecedor e o número do CAUL. Por fim, o Quadro D, preenchido pelo serviço requisitante, nomeadamente, pelo enfermeiro que procede à administração do medicamento, figura apenas na “Via Serviço”.

De referir ainda que o processo de dispensa não termina sem antes o funcionário do serviço a quem o hemoderivado é entregue assinar o impresso, colocar a data e o seu número mecanográfico.

Posteriormente, é feita a imputação no sistema informático da saída do medicamento pelo farmacêutico, registando na “Via Farmácia” o número dessa mesma imputação para conferência no dia seguinte e eventual consulta, se necessário.

Findando o tratamento e, no caso de toda a medicação cedida não ter sido administrada ao doente, no prazo de 24 horas, o hemoderivado é devolvido aos SF e o registo dessa restituição é feito na “Via Serviço” que acompanha de novo o medicamento, sendo depois reenviada para ser arquivada no devido processo clínico do doente. Na “Via Farmácia” é também feita essa anotação, assim como do número de unidades devolvidas e do número de imputação gerado pela entrada no sistema informático.

No caso de a dispensa deste tipo de medicamentos ser feita a um doente em regime de ambulatório, a “Via Serviço” é arquivada juntamente com a “Via Farmácia” nos SF.

De notar que a correta identificação e registo das secções de requisição, distribuição e administração é de extrema importância, de forma a poder realizar qualquer eventual investigação de causalidade, quando necessário, entre a administração de um hemoderivado e uma possível doença infecciosa transmitida pelo sangue, atendendo à

origem deste produto de saúde, segundo o Despacho n.º 1051/2000, de 14 setembro.(40)

3.4.5.4 Exemplos particulares

Durante o período de estágio no âmbito do setor de ambulatório, foram presenciados alguns casos mais particulares de dispensa de medicamentos que requereram procedimentos acrescidos distintos. Alguns destes exemplos são anacinra, tafamidis e talidomida, mencionados na presente secção.

Anacinra diz respeito a um imunomodulador, medicamento este cedido nos SF em uso *off-label* com indicação para o tratamento de um caso de síndrome auto-inflamatório inespecífico.(41)

Tafamidis, utilizado no tratamento de PAF, também denominada como paramiloidose e mais vulgarmente conhecida como doença dos pezinhos, é cedido em regime de proximidade a alguns doentes que, apesar de seguidos nos centros hospitalares destinados a esse efeito (em Lisboa ou no Porto), devido ao seu local de residência, usufruem da parceria existente com o CHUCB, E.P.E. e levantam a sua medicação nos SF na Covilhã.(42)

Talidomida, utilizada em associação com melfalano e prednisona, indicada para o tratamento de primeira linha em doentes com idade igual ou superior a 65 anos com mieloma múltiplo (MM) não tratado ou não elegíveis para tratamento com altas doses de quimioterapia, é abrangida pelo Programa de Prevenção de Gravidez, dado o seu conhecido historial de casos de malformações congénitas que remontam às décadas de 50 e 60 do passado século, existindo, por isso, todo um protocolo rígido associado a cumprir aquando da prescrição e cedência do referido medicamento.(43)

4 Preparação de medicamentos e outros produtos de saúde

4.1 Farmacotecnia

4.1.1 Caracterização e competências do setor

A manipulação de medicamentos e outros produtos de saúde nos SF do CHUCB, E.P.E. decorre no âmbito do setor de farmacotecnia.(44)

O referido setor encontra-se organizado em três grandes valências: preparação de medicamentos e outros produtos de saúde estéreis; preparação de medicamentos e outros produtos de saúde não estéreis; e reembalagem de medicamentos em DU. Em termos de zonas de trabalho, em concordância com as valências anteriormente referidas, é possível identificar três áreas diferenciadas: uma sala de preparação de formulações estéreis, como CT, nutrição parentérica (NP) e outros; laboratório de farmacotecnia, também conhecido como sala de preparação de formulações não estéreis; e ainda uma sala destinada ao processo de reembalagem.

Quanto aos recursos humanos, dois farmacêuticos e um TSDT são trabalhadores afetos ao referido setor, estando ambas as classes profissionais aptas a efetuar a manipulação dos produtos em questão. Laboram de segunda a sexta-feira, excetuando feriados, das 9 às 17 horas.

Durante o período de estágio no setor em causa, tive oportunidade de participar ativamente nas seguintes tarefas: apoio à preparação e envio de CT; reconstituição e aditivação autónoma de bolsas de NP; colaboração na preparação e validação de manipulados não estéreis; acompanhamento do processo de reembalagem; contagem de *stocks* de CT, pré-medicação e soluções de reconstituição e de diluição nos locais de armazenamento associados ao setor; realização do seguimento farmacoterapêutico de doentes a efetuar terapêutica oncológica preparada nos SF; controlo e registo diário dos parâmetros de temperatura e pressão dos sistemas modulares de salas limpas; e ainda participação na monitorização da preparação e entrega das formulações ao HDI.

Importa referir que, mesmo apesar da alargada variedade de formas farmacêuticas, dosagens e, no fundo, medicamentos já comercializados, devido aos fármacos utilizados no contexto deste setor, ao facto de ser imperioso a personalização da terapêutica administrada e pelos avultados custos associados, a implementação de medidas como a preparação de medicamentos de forma individualizada, bem como a constante preocupação pela redução do desperdício, por exemplo, através da utilização de porções

remanescentes de CT, quando possível, traduz-se numa gestão muito mais racional e otimizada dos recursos disponíveis.

4.1.2 Preparação de formulações estéreis

As formulações estéreis preparadas no contexto do setor de farmacotecnia incluem: CT de administração parentérica; bolsas de NP; e ainda outros medicamentos que requerem preparação sob condições de esterilidade, como é o caso da solução injetável de cefuroxima, antibacteriano este destinado à utilização profilática antibiótica de endoftalmite pós-operatória após cirurgia às cataratas, administrado via intracamerar. De referir ainda que também no âmbito deste setor são dispensadas as seringas pré-cheias de ranibizumab para cirurgia oftálmica em casos de edema da mácula.(45)

Quanto ao espaço físico desta área, é possível identificar dois sistemas modulares de salas limpas Grifols Misterium® independentes; uma bancada de apoio; armazém de soluções de irrigação, material para manipulação dos medicamentos e outros produtos de saúde, pré-medicação e CT; estante de arquivo de documentos; e dois computadores.

A preparação de formulações estéreis encontra-se abrangida por um estreito controlo microbiológico, realizado segundo uma periodicidade definida, e passando pelos seguintes ensaios: controlo de superfícies; controlo de produto; controlo de dedadas de luvas; e controlo de ar passivo.(3, 46) As referidas análises são executadas nas câmaras de fluxo de ar laminar vertical (CFALV) e horizontal (CFALH), assim como nas respetivas salas limpas onde estão inseridas. O primeiro ensaio mencionado consiste na passagem de uma zaragatoa no centro da zona de trabalho dentro de ambas as câmaras de fluxo de ar laminar e numa parede das salas de preparação, selecionada de forma rotativa. O controlo de produto, por sua vez, compreende a retirada de 5 mL, em duplicado, de uma bolsa de NP aleatória preparada e, no caso dos CT, não sendo enviada uma amostra da medicação em questão por motivos de segurança, em alternativa, a amostra para análise, também em duplicado, é constituída por 2,5 mL de solução de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9 % e 2,5 mL de água para formulações injetáveis (PPI). Quanto ao controlo de dedadas de luvas, para as duas mãos, são pressionados, levemente, os dedos com luvas em placas de cultura de células contendo meio de cultura gelose-sangue. Por último, o controlo de ar passivo consiste em deixar uma placa de cultura de células contendo, igualmente, meio de cultura gelose-sangue dentro das câmaras de fluxo de ar laminar ligeiramente aberta e outra placa de cultura de células com o mesmo meio de cultura num local específico da sala limpa, mantendo o ensaio a decorrer durante o tempo de trabalho, isto é, com os sistemas modulares de

salas limpas em funcionamento. Tanto no primeiro ensaio como no último, juntamente com as amostras, são também enviados os controlos, isto é, respetivamente, uma zaragatoa imersa no mesmo meio de cultura que a zaragatoa-amostra, mas sem ter sido passada por nenhuma superfície; e duas placas com meio de cultura gelose-sangue colocadas junto das abertas, durante o mesmo período, no entanto, fechadas. Todas as amostras recolhidas neste âmbito são enviadas para o laboratório de Patologia Clínica do CHUCB, E.P.E., fazendo-se acompanhar dos respetivos impressos emitidos pelo próprio setor de farmacotecnia, sendo, depois da análise, enviados ao setor os resultados quanto a crescimento microbiológico negativo ou positivo e, no caso deste último, o microrganismo identificado e medidas corretivas sugeridas.

4.1.2.1 Medicamentos citotóxicos

CT, também conhecidos como citostáticos ou antineoplásicos, são as designações dadas a fármacos utilizados no tratamento de neoplasias malignas, seja em monoterapia ou em associação a cirurgia e/ou radioterapia.(47)

A preparação deste tipo de produtos de saúde encontra-se inserida na Unidade Centralizada para a Preparação de Citotóxicos (UCPC) do CHUCB, E.P.E., unidade esta que é composta por um sistema modular de salas limpas Grifols Misterium®, ou seja, instalações especificamente pensadas para garantir a preparação deste tipo de medicamentos sob as condições rigorosamente exigidas.(48-50) Este sistema destinado à preparação de CT engloba uma pré-sala ou antecâmara e uma sala para preparação das formulações propriamente dita, esta última contendo uma CFALV e um *transfer*, compartimento de duas portas que permite a passagem de produtos num tabuleiro entre a sala de preparação e o exterior, garantindo que as duas portas nunca se abrem em simultâneo, através de um sistema de encravamento de portas. Os referidos espaços destinam-se a diferentes âmbitos: no primeiro ocorre a preparação do operador, através da lavagem e desinfeção das mãos e da colocação do equipamento de proteção individual (EPI) (perneiras; máscara de proteção respiratória FFP2; touca; bata reforçada de frente fechada, mangas compridas e punhos elásticos; e luvas esterilizadas reforçadas para manipulação de CT) e na segunda é onde se dá a reconstituição e diluição das formulações, que é o mesmo dizer, a preparação em si.(51) Ambas as salas apresentam condições de pressão e temperatura definidas, monitorizadas e registadas diariamente (pressão da pré-sala superior a 1 mmH₂O e pressão da sala inferior a 0 mmH₂O e temperatura inferior a 25 °C).(16, 50) A CFALV existente na sala, de classe II, tipo B é utilizada na manipulação deste tipo de produtos, visto que, além de garantir a preparação sob condições de esterilidade, assegura a proteção do operador e do ambiente, fator imprescindível, dado o elevado risco associado. Tal é conseguido à

custa da existência de uma barreira de fluxo de ar vertical descendente entre a zona de trabalho e o operador e através da utilização de dois filtros *High-Efficiency Particulate Air* (HEPA), um que filtra o ar que entra na zona de trabalho e outro o ar que é expulso para o exterior, possuindo capacidade de retenção de 99,97 % de partículas, cujo tamanho seja igual ou superior a 0,3 µm. Antes da sua utilização, o sistema deve ser ligado com 30 minutos de antecedência, de forma a garantir a sua estabilização e, após este período, devem ser, então, registados os valores de pressão e temperatura, tendo o cuidado de confirmar que se encontram dentro dos parâmetros preconizados. No final de cada dia de trabalho, está a cargo dos AO a limpeza e desinfeção de todo o sistema, segundo um protocolo rigoroso estipulado.

Semanalmente, é impressa uma listagem dos doentes com consulta de oncologia marcada no CHUCB, E.P.E. e, conseqüentemente, protocolo de quimioterapia (QT) agendado. Após a consulta com o médico especialista, a equipa de enfermagem do HDI contacta o setor de farmacotecnia confirmando a medicação doente a doente, momento a partir do qual se pode dar início à preparação da mesma.(48) No SGICM surge a prescrição médica contendo o regime terapêutico a administrar, que deve ser validada pelos farmacêuticos, validação esta que passa pela verificação da identificação do doente; do diagnóstico e protocolo; do peso, altura e superfície corporal; do esquema terapêutico, ciclo do tratamento, dosagem e posologia.(16, 29, 50) No caso de surgir alguma dúvida aquando da análise referida, como por exemplo, número do ciclo de QT ou alteração de medicação face à última administrada, de imediato, o médico em causa é contactado e inquirido sobre a mesma, confirmando-se se se trata de uma alteração intencional ou, em caso negativo, se solicita a correção da mesma. Esclarecida a questão e validada a prescrição, é impresso, em duplicado, o formulário de QT do doente; rubricados pelo farmacêutico os campos correspondentes à medicação a preparar e a dispensar; introduzidos no sistema informático todos os números de lotes dos artigos utilizados, de forma a garantir a rastreabilidade dos medicamentos e outros produtos de saúde administrados ao doente; impressos os rótulos respeitantes à medicação a preparar; efetuados os registos informáticos necessários, reconfirmando todo o processo; e colocados no *transfer* da sala limpa os CT a preparar e respetivas soluções e material necessário. Uma vez feitas as reconstituições e/ou diluições requeridas, são rotuladas as preparações; colocados os pictogramas correspondentes aos CT em causa (apresentados no Anexo 2.4); introduzida a medicação no saco do doente juntamente com o duplicado do formulário de QT; reembalado num saco próprio de transporte CT e inserido numa maleta hermética refrigerada devidamente identificada.(19) Terminada esta etapa, segue-se o transporte da medicação, antes

assegurado pelos AO dos SF, mas atualmente a cargo dos motoristas do CHUCB, E.P.E., devido à deslocalização do HDI do edifício principal para o departamento de Psiquiatria motivada pela pandemia em curso. O motorista, além da referida maleta, faz-se também acompanhar dos formulários de QT originais, bem como da listagem dos doentes do dia, onde é depois solicitada ao enfermeiro que recebe a medicação, que preencha a hora de receção e a confirme assinando. Todos os documentos retornam aos SF juntamente com a maleta, com exceção do formulário de QT alocado à medicação. No final de cada dia, é feita a imputação dos consumos no sistema informático, verificado o registo das preparações efetuadas, realizado o seguimento farmacoterapêutico dos doentes de forma informática e arquivados os documentos nos respetivos locais. É ainda feita a contabilização do tempo decorrido entre a confirmação de cada doente por parte da equipa de enfermagem e a receção da respetiva medicação no HDI, sendo também monitorizado o número de preparações efetuadas no dia, o tempo médio despendido em todo o procedimento e ainda a quantidade de preparações cujo processo foi superior a 2 horas, sendo tais informações registadas no âmbito do sistema de controlo de qualidade dos SF.(3)

De referir ainda que, devido à perigosidade dos medicamentos em questão, existe uma atenção especial no que diz respeito à segurança inerente, que se faz notar tanto pelo uso de EPI e instalações especiais, tal como já referido, como ao nível da eliminação de resíduos e ao modo de atuação em caso de acidente.(19) Quanto à eliminação de resíduos, todos os envolvidos são considerados perigosos, classificados como pertencendo ao Grupo IV, pelo que são descartados para sacos de cor vermelha ou contentores destinados a corto-perfurantes, material este posteriormente enviado para incineração.(52) Por outro lado, em caso de acidente com CT, deve utilizar-se o estojo de acidentes ou também denominado *kit* de derrames, contendo vestuário descartável (máscara de proteção respiratória FFP3; luvas para manuseamento de CT; óculos de segurança; touca; protetores de sapatos; e bata impermeável, de frente fechada, mangas compridas e punhos elásticos) e utensílios descartáveis (contentor rígido estanque para cortantes; compressas e resguardos absorventes; fita adesiva para demarcação da zona de derrame; saco de lixo de plástico espesso de cor vermelha; pá e pinça para recolha de vidros; solução de irrigação de NaCl a 0,9 %; e detergente alcalino).(53) Acrescentando, encontra-se preconizado um conjunto de normas e procedimentos gerais, em função do tipo de acidente e do espaço físico em que ocorreu, por exemplo, derrame dentro ou fora da CFALV; exposição ocular, cutânea ou apenas no EPI.

Existe uma elevada variedade de protocolos de QT preparados nos SF, protocolos estes constantes no Anexo 2.5 correspondentes à medicação preparada durante o período de estágio no setor de farmacotecnia.

4.1.2.2 Nutrição parentérica

A administração de NP consiste na administração por via intravenosa (IV), seja por veia periférica ou central, de macro (aminoácidos; glúcidos, na forma de glicose; e lípidos) e micronutrientes (oligoelementos e vitaminas).(54) Trata-se de um produto de saúde extremamente essencial e eficaz em contexto hospitalar, atendendo à generalidade do estado de malnutrição dos doentes hospitalizados nos quais, muitas vezes, não se encontra disponível ou não é tolerada alimentação por via oral ou entérica, esta última muitas vezes feita através de sonda nasogástrica (SNG) ou sonda para gastrostomia percutânea endoscópica (PEG), por exemplo.

Nos SF do CHUCB, E.P.E. é efetuada a reconstituição e aditivação de bolsas de NP de forma individualizada para doentes internados nos diversos SC, mediante prescrição médica e validação farmacêutica da mesma.(46) Tratando-se de um produto de administração IV, é imprescindível a sua manipulação sob condições de assepsia e esterilidade, conseguidas através da utilização de um sistema modular de salas limpas Grifols Misterium® semelhante ao supracitado no âmbito da preparação de CT.(46, 49) Este sistema apresenta igualmente as mesmas zonas (pré-sala, sala e *transfer*), no entanto, com diferentes particularidades, nomeadamente, a existência de uma CFALH de classe I na sala de preparação, contendo apenas um filtro HEPA que filtra o ar que entra na zona de trabalho, assegurando, assim, a proteção microbiológica do produto aquando da sua manipulação. Existem igualmente valores de pressão e temperatura definidos como aceitáveis: pré-sala entre 1 e 2 mmH₂O e sala entre 3 e 4 mmH₂O e, quanto à temperatura, valores inferiores a 25 °C. Do mesmo modo que referido anteriormente, também neste contexto são monitorizados e registados diariamente os valores destes parâmetros e é tido o cuidado de aguardar 30 minutos para estabilização da câmara antes de se iniciar o trabalho na mesma e o operador segue as mesmas normas de segurança e proteção, existindo algumas variantes no que diz respeito ao EPI utilizado (cobre-sapatos em vez de perneiras, máscara cirúrgica ao invés de máscara de proteção respiratória FFP2, e luvas esterilizadas em alternativa a luvas esterilizadas reforçadas para manipulação de QT).(46, 54)

As bolsas de NP apresentam três compartimentos fisicamente separados, contendo macronutrientes e eletrólitos, reconstituídos pelo operador conforme as indicações do fabricante e, se necessário, podem ser aditivadas.(46, 54) Durante o período de estágio,

tive oportunidade realizar o procedimento de reconstituição relativamente a bolsas de NP de administração periférica e central e efetuar aditivação das mesmas com oligoelementos, complexos multivitamínicos, cloreto de potássio e gluconato de zinco, encontrando-se descritas com maior detalhe no Anexo 2.6 os diferentes tipos de bolsas de NP preparados nos SF. Terminada a manipulação laboratorial da bolsa propriamente dita, esta é colocada num saco de alumínio próprio que permite a sua proteção da luz até ao término da sua administração, devidamente rotulado, contendo informações como nome do doente, SC em que este se encontra internado, composição quantitativa da bolsa de NP, via de administração (destacada para evitar equívocos), hora de preparação, estabilidade, entre outras, e armazenada numa arca frigorífica dos SF até que seja entregue nos SC pelos AO dos SF ou levantada pelos AO dos próprios serviços hospitalares.

Importa ainda referir que, aquando da manipulação deste produto, é sempre tido o cuidado, ao longo de todo o processo, de efetuar a verificação da integridade física da bolsa de NP; da ausência de partículas em suspensão; da não ocorrência de precipitação; da homogeneidade do sistema; do modo de reconstituição e aditivação indicado pelo fornecedor; e ainda dos limites máximos permitidos dos elementos aditivos adicionados, precauções estas inerentes ao processo de controlo de qualidade associado a este produto de saúde.(46)

4.1.3 Preparação de formulações não estéreis

A preparação de formulações não estéreis (preparações officinais ou magistrais) nos SF tem lugar no laboratório de farmacotecnia, espaço este constituído por: duas bancadas de trabalho (manipulados para uso externo e interno); dois armários de material corrente de laboratório de vidro (manipulados para uso externo e interno); armários com portas e prateleiras destinados ao armazenamento de matérias-primas organizadas, preferencialmente, por ordem alfabética, mas, acima de tudo, considerando o grau de perigosidade das mesmas; um armário destinado a matérias-primas em quarentena, isto é, ainda não validadas pelo farmacêutico e introduzidas no sistema informático após a sua receção vindas do fornecedor; gavetas para material de laboratório (divididas entre destinadas a manipulados de uso externo e interno); um lavatório; uma *hotte*; uma estufa; um purificador de água (Micromeg Instant Purified Water ELGA™); placas de aquecimento; um aparelho para preparação de formas farmacêuticas semi-sólidas (Topitec®); uma estante de apoio e arquivo; um computador e impressora; e contentores de resíduos. Importa referir que, sempre que possível e conforme mencionado anteriormente, é feita uma divisão clara de zona de trabalho e material em preparações destinadas a uso externo (identificados pela cor

vermelha) e para uso interno (caracterizados pela cor verde), de forma a minimizar qualquer possibilidade de contaminação cruzada, salvaguardando a segurança do doente e do manipulado, assim como a qualidade deste último.(55)

A preparação deste tipo de formulações tem na sua génese um pedido de requisição informático, via SGICM, por parte do SC que o necessita ou diretamente pelos SF, nomeadamente, por pedido de um farmacêutico pertencente ao setor de DU mediante uma prescrição médica de manipulado por doente.(55) Com base na referida solicitação, o TSDT afeto ao setor de farmacotecnia, receciona e avalia o pedido efetuado; cria e regista a guia de produção do manipulado (impresso este onde é inserida a informação quanto ao SC requisitante ou doente destinatário do produto de saúde em causa; médico prescriptor; quantidade a preparar; matérias-primas a utilizar, respetivas quantidades e números de lotes; e emite a ficha de produção do mesmo, que deve ser preenchida ao longo de todo o processo. Após esta etapa e estando devidamente equipado com EPI apropriado (máscara cirúrgica, touca, bata e luvas), efetua a produção do manipulado propriamente dita, incluindo o seu acondicionamento e rotulagem. Antes de se dar por terminada a preparação, é finalizado o preenchimento da ficha de produção e anexado também um duplicado do rótulo aplicado no manipulado, elementos estes necessários à validação da formulação. Findado, então, o processo em questão, cabe ao farmacêutico efetuar toda a validação inerente, que compreende, não só a análise da ficha de preparação, como a observação direta e crítica do próprio manipulado. Na referida ficha é verificado o correto preenchimento dos seguintes campos: data e hora de preparação; nome do manipulado, número da guia e/ou lote, e quantidade a preparar; secção das matérias-primas (nome, laboratório de origem ou fornecedor, número de lote e prazo de validade, quantidade calculada, quantidade pesada ou medida, rúbrica do operador, e data); equipamento e técnica de preparação utilizados (descritos automaticamente aquando da emissão do impresso); embalagem empregue, capacidade, origem, e número de lote da mesma; prazo de utilização, e condições de conservação; e secção dos ensaios de verificação (nome do ensaio, especificação, resultado, e rúbrica do operador), sendo que a totalidade dos manipulados são sujeitos aos seguintes ensaios: características organolépticas (aspeto, cor e odor); definição da forma farmacêutica segundo a monografia inscrita na Farmacopeia; quantidade preparada $\pm 5\%$ e, se adequado, medição de pH (utilizado um elétrodo para preparações de uso interno e tiras reveladoras de pH para as restantes, excluindo manipulados corados e de elevada acidez). Quanto ao rótulo, este é verificado quer na ficha de preparação, quer na embalagem do manipulado, devendo incluir: local de produção, isto é, “CHUCB, E.P.E.

– SF” e DT; SC em questão; nome do manipulado; quantidade dispensada; composição quantitativa; via de administração; posologia; número da guia e/ou lote; data de preparação, prazo de utilização ou validade; condições de conservação; outras observações relevantes e pictogramas e etiquetas de alerta adequados, tais como “USO EXTERNO” (em fundo vermelho), ou “Guardar no Frigorífico”, ou etiquetas com diferentes cores (verde, amarela e vermelha) em função do grau de toxicidade e perigosidade associado à composição quantitativa do medicamento, sendo tais cuidados adotados como forma de alerta, no âmbito das medidas de gestão de risco criadas nos SF do CHUCB, E.P.E. Só posteriormente à fase de validação, o manipulado se encontra autorizado, se permite a sua libertação e conseqüente distribuição.(19)

Durante o período de estágio no setor de farmacotecnia, tive oportunidade de colaborar ativa e autonomamente na preparação dos seguintes manipulados: solução aquosa de ácido tricloroacético a 40 % e solução aquosa de prata coloidal a 2 % (colargol).

De referir que também as formulações não estéreis se encontram abrangidas pelo sistema de controlo de qualidade implementado nos SF.(3, 55) Mensalmente, são enviadas para análise externa duas amostras (amostra-teste e amostra-controlo) de três manipulados produzidos comumente nos SF, selecionados aleatoriamente, para avaliação microbiológica e de qualidade. Por outro lado, tratando-se de um manipulado recentemente introduzido no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, E.P.E., são enviadas seis amostras (três amostras-teste e três amostras-controlo) com a mesma finalidade referida anteriormente, mas com o objetivo acrescido de indagar sobre a estabilidade da preparação durante o seu prazo de utilização definido, selecionando-se, para esse efeito, um momento inicial, um intermédio e um final do referido período.

Neste contexto, uma outra forma de contribuir e assegurar a qualidade dos produtos preparados passa pelo bom uso e manutenção do estado do material de laboratório, destacando-se, neste âmbito, as balanças.(3, 55) Encontrando atualmente caducada a calibração por parte das entidades externas responsáveis, mas já solicitada pelos SF, mensalmente, pelo TSDT afeto ao setor, é feita a aferição das balanças de precisão e analítica utilizando, para isso, um conjunto de pesos devidamente calibrados. Para cada massa-padrão preconizada são realizadas três pesagens e registados todos os valores obtidos num impresso destinado para efeito. Este é depois entregue ao farmacêutico que fica responsável por efetuar os cálculos devidos e concluir acerca da exatidão das pesagens.

4.1.4 Preparação de água

Água purificada é definida como água proveniente da canalização dita normal, que foi submetida a operações de purificação, como destilação, troca iónica ou osmose reversa, com o objetivo de extrair desta possíveis contaminantes, possibilitando, assim, a sua utilização para fins farmacêuticos.(56)

É no âmbito do setor de farmacotecnia que tem lugar a preparação de água purificada utilizada na preparação de manipulados de uso externo ou para distribuição no CHUCB, E.P.E., quando solicitado pelos SC. A atividade em causa encontra-se a cargo do TSDT alocado ao referido setor.

Durante o tempo de estágio, o purificador de água existente nos SF, Micromeg Instant Purified Water ELGA™, não se encontrava nas devidas condições de funcionamento, pelo que, quando necessária água purificada para produção de formulações não estéreis, foram utilizadas alternativas comercializadas e existentes em *stock*, como água destilada ou água PPI. De qualquer das formas, em situações normais, aquando da produção de água purificada deve ser efetuado o devido registo de preparação e distribuição em impresso próprio, contendo informação sobre a data e hora da mesma; SC requisitante; purificador utilizado; volume de água purificada; verificação da bateria e da qualidade da água; e, por último, a rúbrica do operador.

Relativamente ao controlo microbiológico da água purificada produzida nos SF, este é assegurado por uma entidade externa, procurando detetar a presença de Coliformes totais, *Enterococcus* spp. e *Legionella* spp.(3, 56) Uma vez obtidos os resultados e, no caso destes acusarem positivo, dever-se-ão adotar algumas medidas como suspensão do fornecimento de água purificada ou mudança dos filtros do purificador, submetendo, posteriormente, a nova testagem, podendo apenas haver retoma da produção de água purificada ao obter resultados microbiológicos negativos.

4.1.5 Reembalagem de medicamentos em dose unitária

A reembalagem de medicamentos sólidos orais em DU decorre no âmbito do setor de farmacotecnia numa sala destinada exclusivamente para o efeito, dividindo-se em quatro zonas diferenciadas: área de fracionamento; de desblisteramento; de medicamentos reembalados não conferidos; e de medicamentos reembalados conferidos.(57) A sala contém duas reembaladoras (FDS®, também conhecida como máquina automática de reembalagem, e máquina semi-automática de reembalagem (MSAR)); uma desblisteradora manual Sepha Press Out®, utilizada apenas quando se trata de grandes quantidades de medicamentos; uma bancada de trabalho com uma

placa de mármore; algum material de laboratório necessário (bisturi e taças de inox); uma prateleira de arquivo de documentos e outras duas onde são colocados os medicamentos reembalados ou usados para reposição da FDS® a aguardar validação, que é o mesmo dizer em regime de quarentena, e já validados antes de serem distribuídos e/ou armazenados; um computador de apoio e uma impressora; um lavatório e contentores de resíduos.

Esta atividade encontra-se à responsabilidade dos TSDT, sob supervisão e validação farmacêuticas.

A operação de reembalagem de medicamentos sólidos orais aplica-se sempre que é necessário obter medicamentos individualmente reembalados, destinados à distribuição em regime de ambulatório e DU.(57) Comprimidos fracionáveis que não se encontrem comercializados industrialmente nas doses prescritas ou comprimidos e cápsulas que, quando existentes no mercado na dosagem pretendida, estão armazenados em embalagens multidoso são fármacos eleitos para este processo.

A reembalagem de medicamentos dá-se em dois tipos de mangas diferentes (uma plástica transparente e outra com revestimento contra a luz), que asseguram a estanquicidade e proteção imprescindíveis, visando manter a ação farmacológica, segurança, qualidade e integridade dos medicamentos em questão, com a garantia da identificação completa e fácil, em acondicionamento que permite administração imediata, sem necessidade de manipulações intermédias. Cada manga é gerada por uma reembaladora distinta, destinando-se a diferentes medicamentos: a manga com revestimento contra a luz é emitida pela MSAR e é utilizada para fármacos fotossensíveis; CT, pela facilidade de limpeza do tambor e consequente precaução de contaminação cruzada; ou sempre que a FDS® não se encontre disponível. Esta última, FDS®, reembala os medicamentos em mangas transparentes e permite abranger uma maior multiplicidade de fármacos, sendo o aparelho escolhido preferencialmente, com exceção das situações referidas anteriormente. De notar que medicamentos termolábeis não são reembalados em nenhum dos aparelhos mencionados.

De referir ainda que existe a possibilidade de fazer reembalagem de medicamentos inteiros, mas também de formas fracionadas, desde que se trate de fármacos em que tal ação não afete as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos mesmos, nomeadamente, a forma de libertação do princípio ativo.(57) Tal é feito de forma manual pelo operador e garantindo todas as condições de higiene, segurança e qualidade ao longo de todo o processo. Nestes casos, no final da reembalagem, é

colocado um pictograma consoante se trate de quartos, terços ou meios, de cores diferentes, em função das dosagens (verde, amarelo ou vermelho, da mais reduzida para a mais elevada, respetivamente).

Outro fator deveras importante tido em conta neste âmbito é o de não existir mistura de diferentes lotes aquando da reembalagem, com vista a permitir a rastreabilidade dos medicamentos reembalados e conseqüentemente administrados aos doentes.(57)

De forma automática e segundo as boas práticas no âmbito da reembalagem de medicamentos, a validade definida aquando deste processo é de seis meses, a não ser que o prazo de utilização original do fármaco em causa seja inferior a esse período, passando a, neste caso, ser atribuída a validade original.(23, 57) Outra exceção neste contexto passa pela questão das embalagens multidoso que, muitas vezes, apresentam referência concreta a um prazo de utilização após a abertura do seu acondicionamento primário, devendo, por isso, tal ser tido em conta, assegurando sempre que a validade constante no rótulo do produto reembalado nunca ultrapassa nenhuma destas particularidades.

Inerente a todo o processo ocorre o respetivo registo que abrange, não só a atividade de reembalagem, como também a de reposição de medicamentos nas cassetes da FDS®.

Uma vez terminada a atividade em si, segue-se a etapa de validação farmacêutica, de forma a permitir a libertação do lote reembalado.(57) Consiste na análise exaustiva de toda a manga, confirmando a integridade dos medicamentos, o correto fracionamento, se for o caso, e ainda o rótulo (DCI; forma farmacêutica; dosagem; laboratório, número de lote e prazo de validade originais; número de lote e prazo de validade da reembalagem; número de unidades reembaladas; e instituição em causa (CHUCB, E.P.E. – SF)). Além da análise dos elementos anteriormente referidos, ao documento associado ao registo da reembalagem é também anexada a cartonagem correspondente ao acondicionamento secundário original e um exemplo do acondicionamento primário (blister, na sua maioria), onde seja possível identificar os seguintes elementos (nome do medicamento; dosagem; laboratório; número de lote; e prazo de validade), bem como um exemplar do rótulo de reembalagem. Qualquer não conformidade detetada, o TSMT responsável é inquirido e, no final, é efetuado o registo informático como indicador de qualidade e arquivados os documentos.(3)

5 Farmacêutico hospitalar

Os SF do CHUCB, E.P.E. caracterizam-se por exercerem um conjunto de funções e desempenharem inúmeras atividades de elevada qualidade e rigor, o que lhes foi conferindo demarcado reconhecimento.(1) Estas têm sempre por base princípios como: fomentar o correto uso do Guia Farmacoterapêutico da própria instituição; controlar o período de antibioterapia dos doentes e a utilização de antibióticos de uso restrito; monitorizar a administração de medicamentos como antirretrovirais; acompanhar doentes que necessitem de nutrição artificial; participar em visitas e reuniões clínicas; monitorizar níveis séricos de determinados fármacos; realizar farmacovigilância ativa; seguir e avaliar a adesão farmacoterapêutica dos doentes; colaborar na realização de *guidelines* e protocolos; prestar informação de medicamentos e outros produtos de saúde a profissionais de saúde e doentes; elaborar *newsletters* dos SF, entre outras, abordadas em detalhe nesta secção.

5.1 Farmacovigilância

A atividade de farmacovigilância ativa é trabalhada no domínio dos setores de ambulatório, DU e farmacotecnia.(58) No início de cada ano civil, são definidos, para cada setor, os medicamentos que serão alvo deste tipo de intervenção farmacêutica.

Este sistema de monitorização apertada pressupõe uma participação autónoma e pró-ativa dos farmacêuticos, privilegiando a proximidade com o doente.

Os critérios de elegibilidade de medicamentos a abranger neste contexto passam por se tratar de fármacos incluídos recentemente no Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, E.P.E. e por serem medicamentos sujeitos a monitorização adicional (identificados pela presença do triângulo preto invertido no FI e RCM), o que os predispõe para a ocorrência de RAM e IM ainda desconhecidas, dado que a informação de segurança sobre os mesmos é ainda, de alguma forma, limitada.(58)

O doente ou o médico, dependendo da adequabilidade, são questionados de forma detalhada e pormenorizada, mas não sugestiva, sobre cada efeito adverso ou conjunto de efeitos adversos associados a um sistema de órgãos, descritos no próprio RCM do medicamento em questão. É efetuado o respetivo registo num impresso criado pelos SF para o efeito e definida a relação de causalidade, de forma a, posteriormente, ser efetuada a notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis à correspondente Unidade Regional de Farmacovigilância (URF), que tem lugar na Covilhã, na FCS-UBI,

e, conseqüentemente, ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF) do INFARMED, I.P.

Não existe uma periodicidade preconizada segundo a qual é realizada a abordagem neste âmbito. É sim feita uma avaliação caso a caso, equacionando fatores como o início da terapêutica, a boa tolerabilidade do doente à medicação em curso ou não, e o reporte de queixas associadas aos SF.

No presente ano, encontram-se abrangidos por este programa os seguintes medicamentos: alectinib, benralizumab, cabozantinib, orelizumab, palbociclib, ponatinib e biossimilares de adalimumab Humira® (Hyrimoz® e Imraldi®) (setor de ambulatório); ceftazidima + avibactam, remdesivir, solifenacina, terlipressina e biossimilares de infliximab Remicade® (Flixabi®, Inflectra™, Remsima™ e Zessly®) (setor de DU); e atezolizumab, cabazitaxel, paclitaxel formulado como nanopartículas ligadas à albumina (Abraxane®) e rituximab (setor de farmacotecnia). Todavia, durante o tempo de estágio nos SF do CHUCB, E.P.E., apenas tive oportunidade de acompanhar uma abordagem farmacêutica neste âmbito diretamente feita ao doente no contexto do primeiro setor acima mencionado, criar autonomamente o boletim de farmacovigilância de um dos fármacos (remdesivir) e efetuar o registo do respetivo seguimento de farmacovigilância para alguns doentes a realizar terapêutica com o referido fármaco, neste último caso já no setor de DU.

5.2 Farmácia clínica

Em contexto clínico, os farmacêuticos integram equipas multidisciplinares, juntamente com médicos e enfermeiros, realizando visitas programadas aos SC, com vista a acompanhar de perto os doentes internados, mas também prestar esclarecimentos aos restantes profissionais, se necessário, de forma a fomentar um tratamento e cuidado do doente o mais integrado e completo possível.(58)

Devido à atuação situação pandémica que se vive, as visitas clínicas encontraram-se suspensas durante alguns meses. Contudo, assim que reunidas as condições de segurança necessárias, foram retomadas, no entanto, num formato diferente, isto é, na forma de reuniões apenas entre os diversos profissionais, salvaguardando o doente. Durante o período de estágio, tive possibilidade de assistir a duas reuniões neste âmbito direcionadas para os SC e doentes internados nas seguintes valências: Cirurgias, UCAD, Pediatria e Medicinas.

5.3 Farmacocinética clínica

Farmacocinética é a designação dada ao estudo da evolução das concentrações dos fármacos no organismo em função do tempo, onde se procura determinar a dose de fármaco necessária que possibilita atingir as concentrações pretendidas e, conseqüentemente, os efeitos terapêuticos desejados.(59) É uma vertente com aplicação direta no controlo individualizado e personalizado do perfil farmacoterapêutico do doente, orientada por determinações analíticas de concentrações séricas dos fármacos monitorizados, cujo fim último passa pela otimização do tratamento farmacológico, que é o mesmo dizer obter o máximo de eficácia com o mínimo de RAM.

Com base numa solicitação do médico através de um impresso elaborado para o efeito ou por contacto direto deste, os SF são notificados no sentido de realizar a monitorização pedida.(59) Em alternativa, pode partir dos próprios farmacêuticos do setor de DU esta sugestão de seguimento farmacoterapêutico e controlo, se assim o considerarem relevante. É também efetuado o requerimento, por parte do médico, ao laboratório de Patologia Clínica para realização dos doseamentos séricos pretendidos e são ainda fornecidos aos SF os dados do doente necessários. Cabe aos farmacêuticos realizar a interpretação dos resultados analíticos e definir qual a decisão farmacoterapêutica mais ajustada ao doente e ao momento em causa, recorrendo a um programa informático conhecido como *Abbottbase PK System*, que permite determinar parâmetros farmacocinéticos individuais, simular regimes posológicos e estimar esses mesmos parâmetros, permitindo a referida tomada de decisão. Seguidamente, é feito o registo desta intervenção farmacocinética num impresso próprio e contactado o médico em causa comunicando os resultados obtidos, bem como a proposta terapêutica, assim como à equipa de enfermagem para fornecer informação acerca das alterações implementadas em termos de administração de fármacos.

Atualmente, amicacina, gentamicina e vancomicina são os fármacos incluídos neste programa, devido à necessidade que existe de monitorização apertada dos mesmos, dado o seu perfil de toxicidade para o doente (oto e nefrotoxicidade) e por serem medicamentos de estreita margem terapêutica.

Enquanto parte integrante do setor de DU, tive oportunidade de assistir e participar nesta atividade.

5.4 Reconciliação terapêutica

Reconciliação terapêutica, ou como também é conhecida, reconciliação da medicação (RM), é a designação dada ao “processo de avaliação do regime terapêutico de um doente, sempre que há alteração do mesmo, com o objetivo de evitar erros de medicação, tais como omissões, duplicações, doses inadequadas, interações, assim como problemas de adesão.”(60, 61)

Nos SF do CHUCB, E.P.E. esta máxima é levada a cabo no âmbito do setor de DU em duas circunstâncias distintas: à entrada, isto é, aquando da admissão de um doente no internamento, e à saída, que é o mesmo dizer, no momento da alta. Em ambas as alturas, os farmacêuticos efetuam uma análise aprofundada da medicação do doente, comparando a atual, a realizada anteriormente e a que se pretende instituir, com o fim último de ajustar e otimizar o regime farmacoterapêutico ao doente em questão e à altura exata em que este se encontra.

Como forma de inovar e atualizar este processo de RM, os SF, em conjunto com a equipa médica, estão, atualmente, a implementar o denominado “cartão de medicação”, que possibilita ao doente, no pós-internamento, levar consigo indicações escritas relativamente à medicação que fazia e que deverá agora suspender, à que vai passar a fazer, a cuidados que deve ter na administração e conservação de medicamentos, entre outras, permitindo centralizar todas as informações sobre a sua terapêutica, o que facilita o acompanhamento do doente noutras unidades de saúde, como Farmácias Comunitárias, ou mesmo em consultas com o seu médico de família, por exemplo.

Tive oportunidade de participar ativamente numa parte deste processo de implementação do cartão de medicação, realizando a componente de pesquisa necessária ao processo de RM para alguns doentes.

5.5 Cuidado farmacêutico

Uma das formas de cuidado farmacêutico tido por parte dos SF do CHUCB, E.P.E. é através da consulta farmacêutica. Este projeto exclusivamente do âmbito do setor de ambulatório e totalmente gratuito para o doente, foi criado em 2013, na altura direcionado para patologias como VIH/SIDA e EM, mas, entretanto, suspenso, foi atualmente retomado e, numa primeira fase, destina-se a doentes seguidos no departamento de pneumologia a realizar tratamento oncológico com medicamentos biológicos. Efetuada com o consentimento e em interligação com o referido SC, a consulta é agendada com o doente, onde lhe é solicitado que, no dia marcado, traga consigo o seu “saco de medicamentos”, onde se incluem, não só os fármacos

dispensados em ambiente hospitalar, como também os de qualquer outra proveniência, abrangendo a vertente de automedicação, suplementos alimentares, chás e infusões, entre outros, eventualmente realizados. Nesta interação, além da abordagem da componente farmacoterapêutica em si, é inquirido e registado todo um outro conjunto de informações importantes para este seguimento e consequente avaliação: informações pessoais (idade, habilitações literárias, condição sociocultural, etc.); historial clínico (patologias e/ou problemas de saúde, datas de diagnóstico, alergias, intervenções cirúrgicas e outros antecedentes); medicamentos em curso (nome do medicamento, problema de saúde a que se destina, médico prescriptor ou fundamentação da toma, posologia prescrita/estipulada vs. posologia utilizada, modo de administração, perceção da eficiência, data de início e fim e modo de conservação); dados de adesão; queixas de IM e/ou RAM; e outras observações pertinentes. Após esta recolha intensiva de informação, é realizada uma fase de estudo exaustiva sobre os medicamentos que o doente toma, bem como dos seus problemas de saúde, com vista a identificar reais problemas associados ao tratamento em curso ou ao seu estado de saúde, mas também a propor melhores alternativas. Munindo-se de ferramentas válidas, tais como Critérios de Beers e STOPP-START, o farmacêutico delinea um plano de atuação com base em sucessivas intervenções, com o objetivo último de potenciar a qualidade de vida dos doentes.

5.6 Ensaios clínicos

EC é a designação atribuída a investigações realizadas com a finalidade de mostrar ou confirmar efeitos clínicos, farmacológicos, farmacocinéticos, farmacodinâmicos ou outros relevantes de medicamentos experimentais, ou seja, ainda em estudo, procurando assegurar parâmetros de segurança, qualidade e eficácia.(62)

Nos SF do CHUCB, E.P.E., existe um departamento especificamente criado para este âmbito.(62) Relativamente ao espaço físico, no gabinete correspondente é possível encontrar: três armários devidamente identificados e de acesso restrito, inclusivamente, fechados à chave (um primeiro onde é armazenada a medicação dos EC a temperatura ambiente, outro destinado aos medicamentos e embalagens devolvidos pelos doentes conforme estipulado e que aguarda reconciliação pelo promotor para posterior destruição, e ainda um terceiro onde é arquivada toda a documentação de apoio e registo e a relativa às investigações ainda em curso); um frigorífico onde são guardados os fármacos dos EC que necessitam de refrigeração (cuja temperatura deve permanecer entre 2 e 8 °C); um computador, secretária e gavetas de apoio; e ainda, com lugar no gabinete da DT dos SF, um último armário onde é arquivada toda a

documentação, em formato escrito, relativa aos EC já encerrados, que deve ser conservada durante 25 anos após o término da investigação e destruída, findado este período, mediante o aval do promotor. De referir que, no primeiro armário acima mencionado, existe ainda uma área destinada ao armazenamento da medicação que se encontra em quarentena, estando devidamente identificada como tal. Os medicamentos podem passar a estar sujeitos a este regime de restrição por inúmeras causas: terem sido expostos a condições de conservação que não as preconizadas, nomeadamente, terem sofrido desvios de temperatura fora dos intervalos definidos como aceitáveis; encontrarem-se a aguardar rotulagem; ter expirado o seu prazo de validade; ter sido emitida uma ordem de suspensão e recolha de lotes; ou outro qualquer motivo que a impeça de estar em normal utilização. Quanto aos recursos humanos existem quatro farmacêuticos que trabalham neste âmbito de forma parcial, sobre os quais recai a inteira responsabilidade da gestão e operacionalização da parte referente aos SF dos EC a decorrer no CHUCB, E.P.E.

Uma vez aprovada e decidida a implementação de um EC no referido centro hospitalar, nos SF, o processo inicia-se com uma reunião estabelecida entre estes e o promotor do EC (entidade esta que é responsável pela investigação, tanto ao nível da sua conceção, como da realização, organização, ou mesmo financiamento), onde são divulgadas todas as informações inerentes ao EC consideradas oportunas, como o protocolo a implementar, os procedimentos associados (receção, armazenamento e distribuição da medicação), elementos responsáveis e respetivos contactos.(62)

Seguidamente, é feita uma avaliação da documentação cedida pelo promotor, que é posteriormente arquivada.(62) Esta deve englobar: contactos das entidades envolvidas; regulamento; protocolo; brochura do investigador; acordo financeiro; circuito do medicamento; rótulos e etiquetas; instruções; registo da medicação recebida e certificados aplicáveis; formulários de requisição da medicação; parecer da Comissão de Ética para a Saúde (CES) e autorização de realização do EC do INFARMED, I.P., Comissão Nacional de Proteção de Dados (CNPd) e, sempre que possível, do CA; consentimento informado dos participantes; e correspondência. Além dos documentos disponibilizados pelo promotor, é também redigido internamente pelos SF o inventário da medicação e o resumo do EC, desde o momento de receção até à sua entrega para destruição.

A etapa que se segue diz respeito à receção da medicação, que é de responsabilidade exclusivamente farmacêutica, devendo ser assegurado o cumprimento dos procedimentos definidos.(13, 62) São efetuados o registo e a notificação às entidades

competentes da sua chegada aos SF. Nesta altura, é ainda monitorizado o controlo da temperatura durante o transporte, efetuado por um aparelho *data logger*, verificando-se a ocorrência ou não de algum desvio fora dos valores aceitáveis, sendo depois documentada esta informação e ainda contactado o promotor, se necessário.

Após a receção da medicação, dá-se o seu armazenamento, devendo ser tidas em conta as características e exigências de cada produto, bem como as diretrizes constantes no procedimento do EC.(20, 62) O local onde é armazenada a medicação deve estar devidamente identificado, contendo informações como: nome do EC; promotor; investigador principal; medicamento em estudo e medicamento comparador. Também nestas áreas se efetua o controlo e registo da temperatura, através de um aparelho *data logger* devidamente calibrado (por norma por um período de dois anos), cujo certificado se encontra arquivado no respetivo *dossier* no gabinete.

Também a medicação dispensada neste contexto carece de prescrição médica.(62) No entanto esta não surge via SGICM, mas sim através de um formulário de requisição de medicação experimental à Farmácia, preenchido manualmente pelo médico investigador. Apenas mediante este impresso é possível proceder-se à dispensa dos fármacos, cedência esta que deve ser sempre registada. Aquando deste momento de dispensa, são também prestados ao doente todos os esclarecimentos devidos e fornecida informação complementar escrita (modo de conservação e de administração, precauções e efeitos secundários possíveis) na forma de FI fornecidos pelo promotor ou elaborados pelos SF e aprovados pelo primeiro. Deve ser também referido e enfatizado que as próprias embalagens e toda a medicação sobrança têm de ser devolvidas aos SF na próxima visita. Esta medida de carácter obrigatório permite ao farmacêutico efetuar o cálculo da *compliance* do doente e avaliar a sua adesão à terapêutica, tendo em conta as datas dos levantamentos da medicação, bem como da quantidade de fármacos devolvida. De referir ainda que o momento da dispensa é de extrema importância, visto ser imperioso ocorrer a correta identificação do doente, bem como do medicamento/número de *kit* a ceder. Acrescentando, caso seja necessário efetuar algum tipo de preparação da medicação previamente à sua dispensa e/ou administração, como reconstituição e/ou diluição, esta deve ser levada a cabo por profissionais envolvidos no EC, devidamente autorizados e capacitados, devendo ser mantida a ocultação, sempre que possível. No caso de tal não ser viável, o pessoal responsável pela manipulação deve ter permissão para saber de que medicamento se trata, devendo depois salvaguardar que a informação é mantida em desconhecimento deste momento em diante. Esta variante pode ocorrer no caso de a manipulação do

medicamento experimental poder levar a uma apresentação física ou aparência distintas do controlo placebo, por exemplo.

Enquanto aguarda a verificação e recolha por parte do promotor para posterior destruição, a medicação devolvida pelo doente encontra-se armazenada de forma segregada.(19, 62) O processo de destruição pode ocorrer segundo duas vertentes: ou é feita a recolha para destruição externa, no global dos casos, ou, tratando-se de medicação que constitua, declaradamente, um perigo para a saúde pública (como formas farmacêuticas injetáveis e CT), após confirmação do promotor, dá-se uma destruição local, isto é, fica a cargo do CHUCB, E.P.E. o envio para incineração, juntamente com os resíduos hospitalares destinados a esse fim, evitando-se, deste modo, um novo transporte e o respetivo risco inerente.

No caso de ser necessária rotulagem dos medicamentos em investigação, esta deve dar-se sob supervisão farmacêutica e deve ser executada por profissionais devidamente qualificados e autorizados, sendo que os rótulos e a notificação ao INFARMED, I.P. são da responsabilidade do promotor.(62) O mesmo acontece no caso de ser necessária preparação dos medicamentos antes da sua dispensa e/ou administração, podendo o rótulo ser elaborado pelos SF, desde que aprovado pelo promotor, quando não cedido por este.

De forma a assegurar um controlo apertado neste âmbito, é efetuada uma contagem do *stock* de medicamentos pelos farmacêuticos, de forma mensal, fazendo-se o respetivo registo, assim como uma avaliação da temperatura monitorizada pelos *data logger* nos locais de armazenamento, com igual periodicidade.(62)

De referir que, qualquer acidente que decorra durante o período do EC, independentemente da sua índole, tem de ser reportado ao promotor e devem ser adotadas e seguidas as medidas indicadas por este.(62)

Todos os profissionais envolvidos neste tipo de investigação encontram-se sujeitos a um regime de confidencialidade, devendo também ser assegurada a inexistência de conflitos de interesse, logo aquando do início do EC.

Durante o tempo de estágio, pude constatar que os EC a decorrer no CHUCB, E.P.E. com participação dos SF eram, na sua maioria, de fase III, de dupla ocultação, com grupos paralelos de participantes e com controlo por placebo, enquadrando-se, alguns deles, nas áreas cardiovascular (CV), metabólica e neurológica. Alguns exemplos dos fármacos em investigação neste âmbito são: dupilumab, para tratamento da doença

pulmonar obstrutiva crónica (DPOC); finerenona, para avaliação da redução da morbimortalidade CV em doentes com diabetes mellitus tipo 2 (DM-2); e ainda peginterferão beta-1-a, no tratamento de EM.

5.7 Comissões técnicas hospitalares

Dá-se o nome de comissões técnicas hospitalares ao conjunto de órgãos consultivos especializados que atuam em instituições clínicas, com vista a estabelecer normas regulamentares, orientar e fiscalizar a atividade exercida, bem como fornecer pareceres técnico-científicos dentro do seu âmbito de atuação, quando solicitados para tal.(63, 64)

No CHUCB, E.P.E. existem diversas comissões técnicas hospitalares, sendo estas detentoras de independência de atuação relativamente aos órgãos de gestão e direção da instituição, dentro das quais se destacam três pelo seu caráter de obrigatoriedade de existência num hospital: Comissão de Controlo e Infeção Hospitalar (CCIH), CES e CFT, abordadas em pormenor na presente secção deste relatório.

A conhecida CCIH é, atualmente e de forma mais rigorosa denominada por Grupo de Coordenação Local – Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA). Como a própria designação assim o sugere, atua ao nível da implementação de medidas de prevenção, deteção e controlo de infeções no seio hospitalar. Para tal, tem na sua base uma procura constante por zelar pelo uso correto e racional de antimicrobianos na tentativa de limitar a sua toxicidade e a possibilidade de surgimento de resistências a estes fármacos, maximizando a sua eficácia clínica. Trata-se de um órgão consultivo de apoio técnico ao CA e de composição multidisciplinar, contando com os seguintes profissionais: médicos, enfermeiros, farmacêuticos e microbiologistas.

Relativamente à CES, é uma comissão que se encontra inserida na Rede Nacional de Comissões de Ética para a Saúde (RNCES) e atua mediante as indicações da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC) do INFARMED, I.P., à luz do descrito no Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro.(63, 65) Trata-se de uma comissão que atua ao nível da primazia pelo cumprimento da ética e da dignidade e integridade humanas em duas grandes frentes: num contexto mais institucional e numa vertente mais direcionada para a investigação. Neste sentido, faz parte das suas competências assegurar o cumprimento das boas práticas éticas aquando da prestação de cuidados de saúde e das atividades desenvolvidas dentro do centro hospitalar, assim como emitir pareceres sobre questões emergentes neste âmbito, mas também analisar e

pronunciar-se sobre protocolos investigacionais e experimentais (investigações e/ou estudos académicos e EC) que decorram com envolvimento da instituição ou dos doentes da mesma. Tal como a comissão anterior, também a CES apresenta uma composição multidisciplinar, dispondo, no caso do CHUCB, E.P.E., dos seguintes profissionais: um farmacêutico, uma assistente social, um médico, um teólogo, uma psicóloga, um jurista e uma enfermeira. Dentro dos seguintes membros, estes diretamente nomeados pelo CA, elege-se, por votação, o presidente e vice-presidente, detendo, o primeiro, voto de qualidade para exercer aquando da deliberação de temas analisados e discutidos em comissão, decisão esta tomada por maioria absoluta. Atualmente, cada mandato apresenta a duração de quatro anos, podendo ser renovado por igual período. A comissão em causa reúne de forma mensal para analisar as solicitações de pareceres, tendo, posteriormente, de elaborar e apresentar um relatório anual referente às atividades desenvolvidas. Sempre que os membros o considerarem oportuno e necessário, também a CES pode recorrer a outras personalidades de relevo técnico-científico ou entidades de referência, como é exemplo a CNPD e o Conselho Nacional de Ética para as Ciências da Vida (CNECV).

Por último, quanto à CFT, trata-se de uma comissão cujas funções passam por efetuar uma ligação entre os SC, mais concretamente a componente médica, e os SF; redigir e atualizar anualmente o Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, E.P.E., promovendo e assegurando o cumprimento do mesmo através da elaboração de normas orientadoras de prescrição e dispensa de medicamentos, redação de protocolos de tratamento e ainda da implementação de sistemas de avaliação da utilização de fármacos e de farmacovigilância; efetuar a seleção de medicamentos e outros produtos de saúde disponíveis para prescrição e utilização na instituição, considerando critérios de eficácia, segurança e custo; elaboração de estudos de impacto económico e de balanço custo-benefício, quanto a artigos a incluir ou excluir do referido Guia; e ainda emitir pareceres quanto à adequação da terapêutica aos doentes, quando assim solicitado.(64) Em conformidade com o Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003, a CFT é constituída por três médicos e três farmacêuticos pertencentes aos quadros da instituição, eleitos pelo diretor clínico e aprovados pelo CA.(66) Reúne semanalmente, apresentando como ordem de trabalhos recorrente a apreciação das solicitações propostas para inclusão de novos artigos no Guia, mas também a análise da utilização de medicamentos e outros produtos de saúde em contexto hospitalar, de forma a maximizar a eficácia terapêutica com o mínimo de custos possível, promovendo a racionalidade do uso destes produtos de saúde e o benefício para o doente.(64)

5.8 Informação de medicamentos

A prestação de informação de medicamentos e outros produtos de saúde por parte dos SF do CHUCB, E.P.E. acontece tanto diretamente ao doente, em contexto de dispensa em ambulatório, como a outros profissionais de saúde da instituição.(34) Trata-se de uma atividade que requer exigência e rigor em termos técnico-científicos, mas que a mesma seja eficaz e decorra de forma célere e em tempo útil, uma vez que só deste modo é possível atingir o objetivo definido de promoção do uso correto e racional do medicamento e dar resposta às necessidades que se colocam.

Além da vertente de prestação de informação ao doente já abordada detalhadamente na secção correspondente à cedência de medicação em contexto de ambulatório, merece igual atenção a componente destinada a outros profissionais de saúde.(34) Por contacto direto de médicos ou enfermeiros, os SF são abordados no sentido de esclarecer dúvidas relacionadas com a farmacoterapia dos doentes a implementar ou já em curso, nomeadamente ao nível de indicações terapêuticas; posologia e ajustes da mesma em função do estado clínico ou para populações especiais, como crianças, idosos, doentes com insuficiência hepática (IH) ou insuficiência renal (IR), etc.; modo de administração; contraindicações; advertências e precauções especiais de utilização; IM e outras formas de interação; RAM; propriedades farmacológicas; entre outras. Importa ainda referir que, relativamente ao modo de administração, diariamente no contexto do setor de DU, é facultada informação quanto ao modo de manipulação de fármacos para administração através de SNG ou PEG em doentes em internamento.

Todas as intervenções farmacêuticas realizadas no âmbito da prestação de informação de medicamentos têm um registo informático associado, efetuado numa base de dados Access partilhada entre todos os setores dos SF.(34) Este registo diz respeito aos seguintes dados: farmacêutico responsável pela intervenção; tipo de intervenção; profissional de saúde solicitante; resposta dada face à questão colocada; tempo decorrido entre a solicitação de apoio e a satisfação da mesma; referências bibliográficas às quais se recorreu; e impacto económico de poupança que a intervenção representou para a instituição. Deste modo, é possível construir um arquivo pormenorizado das inúmeras atuações dos SF, refletindo a importância do trabalho farmacêutico, não só no cuidado direto do doente pela colaboração na gestão da sua terapêutica, como também em todo um conjunto de questões adjacentes, que se traduzem em ganhos de saúde para os utentes e para a população em geral e, muitas vezes, de capital para o próprio centro hospitalar.

Numa outra perspetiva, mas ainda relacionado com o tema, referir ainda que os SF têm também a seu cargo a tarefa de elaborar, redigir e atualizar duas grandes fontes internas de informação de medicamentos e outros produtos de saúde, sendo elas o Guia Farmacoterapêutico do CHUCB, E.P.E. e a página Intranet da instituição sobre informação de medicamentos, atividades estas nas quais pude participar durante o período de estágio.(34, 67) Acrescentar que, enquanto parte integrante do setor de farmacotecnia, pude ainda efetuar pesquisa de informação e respetivo registo na base de dados Access sobre os fármacos remdesivir (indicações terapêuticas, posologia, modo de administração, contraindicações, advertências e precauções especiais de utilização, interações, RAM e instruções de manipulação) e Avastin® (bevacizumab) (estabilidade após reconstituição).

5.9 Medidas de gestão do risco de medicamentos

De forma a assegurar uma gestão adequada do risco de medicamentos e outros produtos de saúde e salvaguardar a segurança do doente, os SF do CHUCB, E.P.E. possuem um conjunto de normas e sinalética, transversalmente implementado nos diversos setores e valências, como ferramenta de alerta para situações particulares que requeiram um cuidado aumentado, atendendo ao risco acrescido que comportam.(19) Só deste modo se torna possível garantir a máxima segurança para os doentes e para os profissionais envolvidos, com o mínimo de erros e prejuízos associados, reiterando, assim, a qualidade deste serviço hospitalar.

Neste sentido, uma das estratégias aplicadas passa pela utilização de pictogramas e etiquetas identificativas de sinalização, sendo colocados quer nos diversos locais de armazenamento dos artigos, quer alocados aos mesmos aquando da sua dispensa ou envio para os SC, cujos exemplos foram já apresentados ao longo do presente relatório nas secções correspondentes.(19)

Além desta vertente, é ainda possível encontrar outras formas complementares de assegurar o objetivo deste programa de gestão de risco, dos quais se destacam: o armazenamento de medicamentos fotossensíveis feito de forma a garantir a proteção dos mesmos contra a luz, utilizando, para isso, revestimentos opacos específicos, tanto na embalagem em DU, como nas gavetas dos módulos onde os artigos em causa se encontram armazenados; medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhantes, denominados como *Look-Alike*, *Sound-Alike* (LASA), na tentativa de evitar trocas entre si, quando armazenados no mesmo local ou proximamente, são identificados com um pictograma “STOP – Embalagens Idênticas” (por exemplo, ampolas de 2 mL de cor âmbar de soluções injetáveis de diazepam 10 mg/2 mL e

furosemida 20 mg/2 mL, visível no Anexo 2.7), ou recorre-se à alteração da grafia da DCI constante na etiqueta identificativa no seu local de armazenamento (por exemplo, “DOPamina” e “DOBUTamina”); armazenamento segregado de CT, artigos inflamáveis e produtos em quarentena; obrigatoriedade de movimentação por lote de alguns medicamentos, como já anteriormente referido; e ainda separação de medicamentos reembalados e reetiquetados conferidos e a aguardar conferência e validação.(14, 15, 19, 21, 68)

5.10 Docência

Os SF do CHUCB, E.P.E. não se esgotam nas funções e atividades mais diretamente ligadas às tarefas clínica e aos doentes. Apresentam uma identidade mais abrangente, apostando e colaborando na assistência ao ensino, como não podia deixar de ser, uma vez que se trata, atualmente, de um hospital universitário. Esta colaboração na formação académica é exercida pelos farmacêuticos dos SF, ao nível do ensino graduado e pós-graduado, associando-se, por exemplo, à Universidade da Beira Interior (UBI), Instituto Politécnico da Guarda (IPG) e Universidade de Lisboa (ULisboa).

5.11 Investigação

À dedicação colocada por cada farmacêutico do CHUCB, E.P.E. no desempenho da sua profissão encontra-se inerente a necessidade de constante atualização, pelo que a componente de investigação não é descurada. Tal é conseguido através da participação em congressos científicos nacionais, com apresentação de comunicações orais e escritas, sob a forma de pósteres, mas também através da publicação de artigos científicos e da elaboração de manuais e guias como fruto da experiência profissional adquirida.

Além deste ponto, sempre que possível, os profissionais dos SF frequentam ações de formação em diversos âmbitos e integram projetos inovadores internos da instituição e estudos multidisciplinares em colaboração com outros serviços do centro hospitalar.

5.12 Qualidade

Tratando-se de um centro hospitalar e, em particular, de um serviço do mesmo caracterizado pela excelência e, por isso, com marcado reconhecimento, os SF do CHUCB, E.P.E. viram-se na obrigação de implementar um sistema de gestão e controlo de qualidade igualmente rigoroso, aplicado de forma transversal aos diversos setores e valências.(3) Desta forma, além da criação de procedimentos internos e operativos que

permitissem a padronização das atividades desenvolvidas e funções dos diversos profissionais, foram também criados e implementados parâmetros de qualidade (objetivos e indicadores), periodicamente analisados, com vista a estabelecer metas concretas e palpáveis a atingir e obter dados de caráter informativo para se poder redirecionar, melhorar e otimizar o modo de funcionamento do serviço.

Relativamente aos objetivos mensuráveis estipulados, os SF propõem-se a cumprir os seguintes:

- No âmbito da aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde, monitorização do número de pedidos urgentes (avaliado de forma mensal);
- Ao nível da receção, conferência e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, monitorização da taxa de abate de medicação (avaliado de forma mensal);
- Quanto à distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde por níveis, monitorização das visitas dos TSDT aos SC para controlo de *stocks* e validades conforme estipulado no procedimento operativo interno (avaliado de forma semestral);
- No que concerne à distribuição de medicamentos em regime de ambulatório, monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 20 (avaliado de forma mensal);
- No que diz respeito à distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde em DU, monitorização do número de erros de medicação distribuída em DU (avaliado de forma mensal);
- No âmbito do setor de farmacotecnia, monitorização do tempo de preparação e entrega de CT (avaliado de forma mensal);
- Ao nível das atividades de farmacovigilância e farmácia clínica, monitorização do acompanhamento das terapêuticas e interligação com os SC (avaliado de forma trimestral);
- Quanto à vertente de farmacocinética, monitorização da percentagem de propostas aceites (avaliado de forma trimestral);
- No que concerne aos EC, monitorização dos registos de cedência com o *stock* físico de todos os EC (avaliado de forma mensal);
- No que diz respeito à informação de medicamentos, monitorização do registo das informações cedidas (avaliado de forma trimestral);
- Em relação aos SF no geral, monitorização do número de comunicações (orais e escritas, na forma de pósteres) (avaliado de forma semestral); e monitorização do registo de intervenções farmacêuticas (avaliado de forma mensal).

Relativamente aos indicadores, encontram-se definidos os seguintes:

- No âmbito da aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde, monitorização do número de roturas de medicamentos (avaliado de forma mensal);
- Ao nível da receção, conferência e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 10; monitorização, em valor, das intervenções realizadas para evitar perda de medicação por prazo de validade expirado; monitorização do número de produtos, detetados em armazém, cuja validade termina dentro de quatro meses; e monitorização do número de não conformidades detetadas na receção de medicamentos e outros produtos de saúde (avaliado de forma mensal);
- Quanto a gases medicinais, monitorização da imputação mensal dos consumos referentes aos mesmos (avaliado de forma mensal);
- No que concerne à distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde por níveis, monitorização do número de reclamações (avaliado de forma mensal); e monitorização do número de intervenções com objetivo de controlar *stocks* na distribuição assegurada pelos SF (avaliado de forma semestral);
- No que diz respeito à distribuição de medicamentos em regime de ambulatório, atualização dos FI para fornecer ao doente aquando da dispensa (avaliado de forma trimestral);
- No âmbito da distribuição de medicamentos sujeitos a circuitos especiais, monitorização do número de não conformidades na contagem de MEP (avaliado de forma mensal); monitorização do controlo periódico de MEP nos SC (avaliado de forma trimestral ou mensal); e monitorização do encerramento mensal dos registos referentes às requisições de MEP pela assistente técnica administrativa (avaliado de forma mensal);
- Ao nível da distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde em DU, monitorização do número de regularizações efetuadas no armazém 12 (avaliado de forma mensal); monitorização do número de não conformidades no armazenamento no armazém 12 (avaliado de forma mensal); e monitorização do número de reclamações na distribuição em DU (avaliado de forma mensal);
- Quanto ao setor de farmacotecnia, monitorização do número de regularizações efetuadas nos armazéns 13 e 10, respeitante à farmacotecnia; monitorização, em valor, do aproveitamento das alíquotas sobranes dos tratamentos preparados; monitorização do ar passivo da CFALV; monitorização do controlo microbiológico de superfície da CFALV; monitorização do controlo

microbiológico de produto estéril na CFALV; monitorização do ar passivo da CFALH; monitorização do controlo microbiológico de superfície da CFALH; monitorização do controlo microbiológico de produto estéril na CFALH; monitorização do controlo de qualidade e microbiológico dos manipulados; monitorização das não conformidades de inserção de dados para carregamento da FDS®; monitorização das não conformidades na manga da FDS®; e monitorização das não conformidades na reembalagem (FDS® e MSAR);

- No que concerne às atividades de farmacovigilância e farmácia clínica, monitorização do número de visitas efetuadas aos SC sem visita clínica organizada (avaliado de forma mensal); monitorização do número de fármacos incluídos em farmacovigilância ativa (avaliado de forma trimestral); e monitorização do número de doentes com intervenção farmacêutica na RM (avaliado de forma trimestral);
- No que diz respeito aos EC, avaliação da adesão à terapêutica (avaliado de forma mensal);
- No âmbito da informação de medicamentos, contabilização do tempo de resposta às questões (percentagem de respostas com tempo superior a 30 minutos) (avaliado de forma trimestral);
- Em relação aos SF no geral, avaliação da satisfação dos colaboradores, dos clientes internos (médicos e enfermeiros) e dos utentes do ambulatório (avaliado de forma bianual); e realização de uma formação a todos os colaboradores dos SF (avaliado de forma anual).

6 Conclusão

Apesar do percurso académico dito normal poder ser complementado com a realização de formações na área ou mesmo estágios autopropostos, estes em nada se comparam à experiência profissionalizante que um estágio curricular em Farmácia Hospitalar proporciona. Trata-se de um momento que permite a integração numa equipa multidisciplinar, que permite o contacto com a realidade laboral, que permite a consolidação de conhecimentos já apreendidos e a aplicação de competências já adquiridas, mas, fundamentalmente, que possibilita a aprendizagem e o desenvolvimento de novas aptidões essenciais para o exercer da profissão farmacêutica num futuro próximo.

O período de tempo ao qual o presente relatório se refere pôs a descoberto, não só as rotinas de trabalho do farmacêutico hospitalar como, acima de tudo, as funções que este profissional desempenha no seio de um hospital, as responsabilidades que o mesmo tem a seu cargo e a importância da profissão tanto na sustentabilidade da instituição, como na promoção do uso correto, racional e seguro do medicamento e no zelo pela saúde e bem-estar dos doentes a quem presta auxílio e da população em geral.

Antes de terminar, importa ainda salientar que esta experiência não se esgotou na sua dimensão técnico-científica, na medida em que incluiu também a possibilidade de crescer e aprender a fazê-lo a nível pessoal, uma vez que se trata de uma componente tão determinante para o sucesso profissional e, acima de tudo, é uma profissão de e para as pessoas.

7 Referências bibliográficas

1. Serviços Farmacêuticos. Quem somos [Available from: <http://www.farmacia.chcbeira.pt/loja/?cix=800&lang=1>].
2. Instituto Português da Qualidade. Norma Portuguesa ISO 9001:2008. 2008.
3. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Qualidade: Objetivos e indicadores. [Procedimento Interno]. In press 2019.
4. Serviços Farmacêuticos Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde. [Procedimento Interno]. In press 2019.
5. INFARMED. Circular Informativa n.º 174/CD/100.20.200. 2018.
6. INFARMED. Deliberação n.º 105/CA/2007. 2007.
7. Despacho n.º 9114/2002, de 15 de março, (2002).
8. INFARMED. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos.
9. Comissão de Farmácia e Terapêutica - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E., Guia Farmacoterapêutico do CHUCB. 2019.
10. Aperta, J., Borges, A., Cadilha, D., Dimas, F., Dinis, C., Feio, J., et al. Compras Centralizadas na Saúde. *Farmacoter.* 2015;7:214-20.
11. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.
12. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Gestão de gases medicinais. [Procedimento Interno]. In press 2017.
13. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Conferência de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. [Procedimento Interno]. In press 2014.
14. Brou, M.H.L., Feio, J.A.L., Mesquita, E., Ribeiro, R.M.P.F., Brito, M.C.M., Cravo, C., et al. Manual da Farmácia Hospitalar: Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar; 2005.
15. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo I: Processos de Suporte. 2018.
16. Gouveia, A.P.N.M., Silva, A.S.B., Bernardo, D.M.B., Fernandes, J.M.S.S., Martins, M.A.E., Cunha, M.T.F., et al. Manual de Preparação de Citotóxicos: Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar; 2013.
17. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Circuito de hemoderivados. [Procedimento Interno]. In press 2020.
18. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Normas para a receção e armazenamento de matérias-primas. [Procedimento Operativo]. In press 2020.

19. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Normas e sinalética de segurança para medicamentos. [Procedimento Interno]. In press 2019.
20. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Armazenamento e distribuição. [Procedimento Operativo]. In press 2020.
21. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Medicamentos e produtos farmacêuticos com embalagens idênticas. [Guia]. In press 2020.
22. Ferring Portuguesa - Produtos Farmacêuticos. Resumo das Características do Medicamento - Propess 10 mg Sistema de libertação vaginal.
23. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Controlo de stocks e validades dos armazéns dos Serviços Farmacêuticos. [Procedimento Interno]. In press 2010.
24. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Recolha de lotes de medicamentos ordenada pelo INFARMED ou produtores/distribuidores. [Procedimento Interno]. In press 2010.
25. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos. [Procedimento Interno]. In press 2019.
26. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Listagem de medicamentos sujeitos a movimentação por lote. 2017.
27. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Distribuição semiautomática Pyxis®. [Procedimento Interno]. In press 2017.
28. Grifols International, S.A. Pyxis®. Sistemas de fornecimento automatizado.
29. Serviços Farmacêuticos Centro - Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Distribuição individual diária em dose unitária de medicamentos. [Procedimento Interno]. In press 2019.
30. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Dispensa de medicamentos em ambulatório. [Procedimento Interno]. In press 2019.
31. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março, (2016).
32. Regulamento (CE) n.º 141/2000 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de dezembro de 1999, relativo aos medicamentos órfãos (1999).
33. Despacho n.º 13447-B/2015, 209134032 (2015).
34. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Processo de informação de medicamentos. [Procedimento Interno]. In press 2020.
35. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Circuito de estupefacientes e psicotrópicos. [Procedimento Interno]. In press 2019.

36. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.
37. Mota, N.F. Análise do folheto informativo de medicamentos não sujeitos a receita médica para afeções comuns do trato gastrointestinal: Universidade da Beira Interior; 2015.
38. Braga, F. Medicamentos Derivados do Plasma Humano. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. 2013;107.
39. Voloshchuk, B.S. O Papel dos Produtos Cosméticos em Dermatite Atópica: Universidade da Beira Interior; 2016.
40. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, (2000).
41. Swedish Orphan Biovitrum AB. Resumo das Características do Medicamento - Kineret 100 mg/0,67 mL solução injetável em seringa pré-cheia.
42. Pfizer Europe MA EEIG. Resumo das Características do Medicamento - Vyndaquel 20 mg cápsulas moles.
43. Accord Healthcare S.L.U. Resumo das Características do Medicamento - Talidomida Accord 50 mg cápsulas.
44. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Processo de farmacotecnia. [Procedimento Interno]. In press 2018.
45. Novartis Europharm Limited. Resumo das Características do Medicamento - Lucentis 10 mg/mL solução injetável.
46. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas estéreis e nutrição parentérica. [Procedimento Operativo]. In press 2020.
47. Prontuário Terapêutico. Citotóxicos [Available from: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>].
48. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Univeristário Cova da Beira, E.P.E. Articulação entre os serviços envolvidos no circuito de quimioterapia injetável. [Procedimento Interno]. In press 2020.
49. Grifols International S.A. Grifols Misterium® modular cleanroom system 2017.
50. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Normas para a preparação de medicamentos citotóxicos. [Procedimento Operativo]. In press 2020.
51. Autoridade para as Condições do Trabalho, Associação Portuguesa de Segurança, Instituto Português da Qualidade. Guia de Seleção de Aparelhos de Proteção Respiratória Filtrantes 2016.
52. Direção-Geral da Saúde. Resíduos Hospitalares (Documento de Orientação). p. 45.

53. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Normas em caso de acidente envolvendo citotóxicos. [Procedimento Operativo]. In press 2020.
54. Sousa, A., Martins, C., Freitas, O., Lourenço, R. Manual de Nutrição Artificial: Ordem dos Farmacêuticos - Conselho do Colégio da Especialidade em Farmácia Hospitalar.
55. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Normas para a preparação e controlo de qualidade de fórmulas farmacêuticas não estéreis. [Procedimento Operativo]. In press 2020.
56. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Preparação de água purificada nos Serviços Farmacêuticos. [Procedimento Operativo]. In press 2020.
57. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Normas para embalagem de medicamentos orais sólidos. [Procedimento Operativo]. In press 2020.
58. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Farmacovigilância e farmácia clínica. [Procedimento Interno]. In press 2020.
59. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Processo de farmacocinética clínica. [Procedimento Interno]. In press 2020.
60. Simón, A. Prevenção de Erros de Medicação na Comunidade I. Centro de Informação do Medicamento. 2018.
61. Santos, A.P., Domingos S. Reconciliação da Medicação: Um Conceito Aplicado ao Hospital. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. 2013;106:4.
62. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Processo de ensaios clínicos. 2018.
63. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Comissão de Ética. [Procedimento Interno]. In press 2017.
64. Comissão de Farmácia e Terapêutica - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Regulamento interno da Comissão de Farmácia e Terapêutica. [Procedimento Interno]. In press 2007.
65. Decreto-Lei n.º 80/2018, de 15 de outubro, 111721804 (2018).
66. Despacho n.º 1083/2004, de 1 de dezembro de 2003, (2004).
67. Comissão de Farmácia e Terapêutica - Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. Medicamentos disponíveis para uso no CHUCB - Introdução/Exclusão de medicamentos e outros produtos de saúde no Formulário Interno. [Procedimento Interno]. In press 2017.

68. Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 020/2014, de 30 de dezembro de 2014. 2014.

Capítulo 3 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

1 Introdução e breve contextualização

O presente relatório procura descrever o estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Sant’Ana, durante o período de 2 de novembro de 2020 a 22 de janeiro de 2021, sob orientação da direção técnica (DT), Doutora Paula Cristina Barata Goulão Bártolo.

Este encontra-se organizado em diferentes secções respeitantes às seguintes temáticas: enquadramento e caracterização da Farmácia Sant’Ana; informação e documentação técnico-científica; circuito geral de medicamentos e outros produtos de saúde, onde se incluem as componentes de aprovisionamento e armazenamento, assim como de atendimento ao público; preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas; serviços farmacêuticos e outros cuidados de saúde e de promoção do bem-estar prestados; e, por último, uma referência à vertente de contabilidade e gestão.

2 Farmácia Sant'Ana

A Farmácia Sant'Ana, cuja propriedade e DT são detidas pela Doutora Paula Cristina Barata Goulão Bártolo, é uma Farmácia Comunitária aberta ao público desde 7 de março de 2010.

2.1 Localização

Encontra-se inserida num centro comercial localizado na parte baixa da cidade da Covilhã e pertencente à freguesia da Boidobra, estando instalada nas imediações do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, E.P.E. (CHUCB, E.P.E.), o que lhe permite, pela proximidade referida, prestar assistência a um conjunto bastante diversificado de utentes, além dos que visitam este espaço de saúde de forma habitual.

2.2 Horário

A Farmácia Sant'Ana labora todos os dias da semana, das 9 às 22 horas, sem interrupção durante o período de almoço, incluindo feriados, com exceção dos dias 25 de dezembro e 1 de janeiro, cumprindo, assim, o mínimo de 44 horas de funcionamento semanais imposto legalmente e como definido na Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro.(1)

Um dia por semana e, conforme legislado no documento supramencionado, de forma rotativa entre as restantes Farmácias Comunitárias do município, a Farmácia Sant'Ana encontra-se em turno de serviço permanente, assegurando o período de 24 horas do dia em causa, prestando o atendimento aos seus utentes das 22 até às 9 horas do dia seguinte através de um postigo. As escalas de turnos de serviço permanente semanais definidas pela Administração Regional de Saúde (ARS) apresentam-se afixadas na montra da frente para consulta dos utentes.

Devido à atual situação pandémica que se vive provocada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* (SARS-CoV-2), a equipa trabalha em regime de turnos em espelho, de forma a desfasar horários e associar, entre si, os profissionais de forma fixa, procurando, conseqüentemente, diminuir a probabilidade de contágio, no esforço de assegurar, ininterruptamente, a prestação dos cuidados aos utentes que procuram a Farmácia.

2.3 Recursos humanos

No que diz respeito aos recursos humanos, a Farmácia Sant'Ana, a tempo inteiro, dispõe de cinco farmacêuticos, incluindo a DT, na pessoa da Doutora Paula Cristina

Barata Goulão Bárto; uma técnica de farmácia (TF); e duas técnicas auxiliares de farmácia (TAF) que constituem a equipa de profissionais que asseguram, diariamente e com o maior profissionalismo, os cuidados de saúde em contexto de Farmácia Comunitária. A tempo parcial, conta ainda com a colaboração de uma enfermeira e de uma nutricionista para a prestação de serviços de saúde complementares, serviços estes abordados detalhadamente numa secção posterior do presente relatório, além de um contabilista e de uma pessoa responsável pela limpeza e desinfeção da farmácia. Deste modo e conforme estipulado no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, o quadro de pessoal da Farmácia Sant'Ana é composto, na sua maioria, por farmacêuticos, cumprindo-se, igualmente, a obrigatoriedade da existência de, pelo menos, dois farmacêuticos.(2) De referir que qualquer profissional da Farmácia Sant'Ana que desempenha funções de atendimento ao público se apresenta devidamente identificado com um cartão onde consta o seu nome e respetivo título profissional.

Na zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos, uma das áreas da Farmácia, encontra-se afixado um organograma funcional, apresentando, de forma bastante visual e perceptível, as diversas tarefas delegadas, assim como respetivos membros da equipa responsáveis e intervenientes.

Ainda neste âmbito, anualmente, é realizada uma reunião com o corpo de profissionais da Farmácia com a finalidade de estabelecer objetivos gerais e específicos, recolher sugestões de melhoria, divulgar a implementação de alterações e redefinir funções atribuídas, no fundo, procurando fazer um balanço global com vista à otimização do modo de funcionamento da Farmácia, mas também da satisfação dos seus recursos humanos.

De salientar que, devido à preocupação constante pela formação contínua, manutenção do conhecimento e atualização técnico-científica, a equipa técnica da Farmácia, isto é, farmacêuticos, TF e TAF, realiza, com regularidade, ações de formação.

2.4 Caracterização e competências

A Farmácia Sant'Ana, como Farmácia Comunitária que é, além da dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, colabora no processo de farmacovigilância; atua de forma a promover o uso racional dos medicamentos; realiza administração de medicamentos injetáveis e vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV); apresenta capacidade para utilizar meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica; encontra-se apta a prestar cuidados farmacêuticos; realiza campanhas de informação; e coopera em programas de educação para saúde, serviços de promoção da

saúde e do bem-estar, todos estes contemplados legalmente pela Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro.(3)

No que diz respeito à caracterização dos seus utentes, é possível sintetizá-la em dois grandes grupos: os que elegem, preferencialmente, a Farmácia Sant'Ana para aquisição dos seus medicamentos e outros produtos de saúde e para aconselhamento e acompanhamento profissional de forma rotineira e habitual, constituindo a grande maioria; e por seu turno, os utentes que se encontram apenas de passagem e procuram aviar as suas prescrições médicas emitidas em consulta no CHUCB, E.P.E., comprar algum produto de saúde ou mesmo obter aconselhamento farmacêutico, mas de forma pontual e esporádica.

Mencionar ainda que se trata de uma Farmácia que integra a Associação Nacional das Farmácias (ANF), entidade esta que representa as Farmácias Comunitárias do país e atua de forma interventiva a nível profissional, económico e moral, permitindo, aos seus associados, usufruir de um conjunto alargado de ferramentas e recursos exclusivos, como é o caso *software* Sifarma®, fornecendo também apoio no âmbito da formação, questões de consultoria, entre outros.

De acrescentar que, a Farmácia Sant'Ana faz também parte da rede de cerca de duas mil Farmácias nacionais, as Farmácias Portuguesas, dispondo, por isso, de vantagens acrescidas e serviços complementares, como é exemplo o cartão Saúde. Este cartão totalmente gratuito, outrora denominado cartão Farmácias Portuguesas, mais do que um programa de descontos, é um cartão de serviços que privilegia os utentes das Farmácias Comunitárias aderentes do Programa Saúde, ao permitir-lhes usufruir de vantagens adicionais.(4) Tem como base a acumulação de pontos correspondentes ao valor pago pela compra de produtos ou serviços elegíveis para tal, como são os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), outros produtos de saúde, ou serviços farmacêuticos. Além destes, também a frequência da ida à Farmácia se traduz em pontos, na medida em que, desde que o valor da compra seja igual ou superior a 3 €, a primeira visita diária a este espaço de saúde traduz-se num ponto. Uma vez adquiridos, os referidos pontos apresentam a validade de um ano a partir do término do mês da emissão dos mesmos, podendo ser rebatidos noutros artigos ou serviços, ou ainda ser transformados em vales e cheques-oferta, que podem ser utilizados, inclusivamente, para efetuar o pagamento de uma compra na Farmácia. Acresce ainda a vantagem de poder ser criada uma conta família associada a um mesmo cartão e, por conseguinte, poder agregar à mesma vários titulares, até um máximo de 20 membros, o que potencia o número de pontos obtidos. Além do próprio cartão Saúde, no mesmo

contexto, existe ainda o catálogo de pontos, onde constam os artigos do presente mês disponíveis para troca, e a revista Saúda, uma publicação gratuita e mensal, de índole científica, com conteúdo associado à literacia em saúde e bem-estar, dirigida à comunidade no seu todo e com o acréscimo de ainda apresentar vales de desconto.

Importa referir que pertence ao Grupo maisfarmácia, um grupo de trabalho criado em 2011, com vista a potenciar as vendas das Farmácias, através da centralização dos procedimentos de compra e negociação, permitindo, assim, obter condições mais proveitosas, dado o peso que estas, no seu conjunto, adquirem perante laboratórios e distribuidores por grosso.⁽⁵⁾ É também neste âmbito que surge a inserção da Metodologia Kaizen aplicada às Farmácias Comunitárias na forma de trabalho da Farmácia Sant’Ana. Com base na ideologia japonesa “kai” = mudar e “zen” = melhor, trata-se de um projeto de gestão otimizada com a finalidade de aumentar a rentabilidade das Farmácias, em paralelo com a promoção da qualidade do atendimento prestado ao utente. Refere-se a uma filosofia cujos pilares passam por conceitos como melhoria contínua, organização, produtividade, eficiência operacional e algoritmos, através dos quais se procura efetuar intervenções e mudanças fulcrais, implementando objetivos estratégicos diária e informalmente monitorizados, efetuando o alinhamento da equipa, promovendo a comunicação entre a mesma, planeando tarefas e organizando espaços, centrando, acima de tudo, a mudança nas pessoas e para as pessoas, o que implica que o sucesso da mesma dependa da motivação, comprometimento e envolvimento de todos os recursos humanos. No âmbito das ações formativas do Grupo maisfarmácia, durante o meu período de estágio tive oportunidade de realizar uma formação *e-learning* sobre os temas “Dor de cabeça, dor articular, cuidado íntimo e congestão nasal”.

Para terminar, a Farmácia Sant’Ana conta ainda com a colaboração de médicos veterinários integrantes do serviço Espaço Animal, serviço de consultoria este que disponibiliza assistência técnico-científica permanente e formação profissional complementar, possibilitando que os profissionais da Farmácia usufruam de apoio ao nível da dispensa de medicamentos e outros produtos veterinários, assim como de ajuda na prestação de aconselhamento de qualidade na referida área.

2.5 Instalações, áreas funcionais e equipamentos

2.5.1 Espaço exterior

No que respeita às instalações da Farmácia Sant’Ana, esta detém adequadas condições de acessibilidade a todos os utentes que a possam procurar, visto que, apesar de inserida num centro comercial, apresenta uma das suas entradas diretamente voltada

para o exterior, facilitando o acesso aos utentes, independentemente do seu local de proveniência ou do seu grau de mobilidade.(6)

Ao nível da fachada e espaço exterior, tal como definido no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, é possível encontrar a designação da Farmácia (“Farmácia Sant’Ana”), marcando presença de forma visível o vocábulo legalmente imposto (“farmácia”) e o símbolo “cruz verde”, iluminado durante o período noturno.(2) Apresenta-se ainda afixado o horário de funcionamento; as escalas de turno de serviço permanente das Farmácias Comunitárias do município da Covilhã atualizadas semanalmente; o postigo de atendimento; a indicação de que se trata de uma Farmácia associada da ANF e Farmácias Portuguesas, existindo destaque para a referência à linha nacional 1400 (“serviço de assistência farmacêutica para receitas do próprio dia ou do dia anterior”); sinalização “Aberto/Fechado”; e ainda lotação máxima permitida motivada pela pandemia que atualmente vigora. Ainda que no espaço interno da Farmácia, mas perfeitamente perceptível do exterior, existe a informação relativa à propriedade e DT da mesma.

Além dos elementos anteriormente mencionados, no que concerne às montras da Farmácia, por norma, estas são preenchidas com alguns cartazes publicitários ou promocionais alusivos a determinados produtos de saúde.

Importa referir que, logo por observação da fachada, mesmo que à distância, se reconhece a cor azul como tom próprio da Farmácia, salientando-se também o seu aspeto característico, facilmente identificável, profissional, sóbrio, moderno, confortável e convidativo.

2.5.2 Espaço interior

No que concerne ao interior da Farmácia Sant’Ana, trata-se de um local amplo e aberto, bem iluminado e ventilado, devidamente organizado e deveras funcional, de forma a retirar o máximo de proveito do mesmo, possibilitando a exposição de artigos farmacêuticos de forma harmoniosa e, simultaneamente, estratégica.(6)

Em termos de divisões e respetivas áreas, a Farmácia Sant’Ana vai de encontro ao definido no Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro, e na Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, onde se estabelece, com regime de obrigatoriedade e de forma separada, a existência de uma área útil total mínima de 95 m²; uma sala de atendimento ao público de, pelo menos, 50 m²; um armazém de, pelo menos, 25 m²; um laboratório de, pelo menos, 8 m²; um gabinete de atendimento personalizado

(GAP) reservado, exclusivamente, para a prestação de serviços farmacêuticos de, pelo menos, 7 m²; e instalações sanitárias de, pelo menos, 5 m².(7, 8) De referir que a Farmácia Sant'Ana se apresenta dividida em dois pisos, existindo, no primeiro, a sala de atendimento ao público, o GAP, uma zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos, o laboratório e uma arrecadação. Por seu turno, no piso superior tem lugar o armazém, um gabinete da DT, uma sala de reuniões, as instalações sanitárias e vestiários.

À entrada da Farmácia é possível encontrar doseadores de antisséptico de mãos; um dispensador de senhas de atendimento; uma cadeira e um sofá de apoio; a lista de serviços farmacêuticos prestados e o respetivo custo; e um aparelho automático de medição de pressão arterial (PA), peso e altura. Encontra-se também divulgada existência do livro de reclamações, bem como a indicação de que se trata de espaço sob vigilância por motivos de segurança. Existe ainda um sistema de alarme contra incêndios integrado, extintores de incêndio em local acessível, chuveiros automáticos de proteção contra incêndio e sinalizadores de saída.

De forma pormenorizada e começando pela sala de atendimento ao público, como a própria designação assim o sugere, esta destina-se ao atendimento dos utentes que visitam a Farmácia, existindo nela exposição de medicamentos e outros produtos de saúde em móveis ao longo de todo o seu perímetro dispostos por categorias; em gôndolas centrais preenchidas atendendo à sazonalidade; em pequenos expositores específicos; na própria retaguarda dos balcões de atendimento; e ainda um mostruário de perfumes Roger & Gallet®. Particularizando, os móveis referidos apresentam-se devidamente identificados com pormenor em termos de categorias e condições de saúde às quais os produtos expostos se destinam (cuidado do corpo, rosto, cabelo e unhas; maternidade e puericultura; higiene oral; nutrição; e podologia), de livre acesso aos utentes, podendo estes fazer a sua seleção de forma independente ou solicitar aconselhamento e apoio de um profissional, se assim o desejarem. Com o mesmo livre acesso apresentam-se as duas gôndolas centrais, no entanto, os artigos nelas contidos são selecionados com base em critérios como época do ano, promoções em curso ou mesmo objetivos de venda da Farmácia. Quanto aos pequenos expositores, estes são direcionados para produtos específicos, intrinsecamente ligados a marcas como são exemplo Scholl® (cuidado dos pés, mãos e unhas); Relaxsan® (meias de descanso e compressão); Arkocápsulas® (suplementos alimentares); Durex® (dispositivos médicos (DM) da área da sexualidade); Urgo® (tratamento de feridas); e Epitact® e Futuro™ (ortopedia). No que à exposição feita atrás dos balcões de atendimento diz respeito, os artigos apresentados na metade superior desta zona são MNSRM, ou também

conhecidos como *over the counter* (OTC), e suplementos alimentares. Apresentam-se de forma visível para os utentes, mas com acesso direto vedado, ou seja, apenas por intermédio de um profissional é possível alcançá-los. Tal justifica-se pelo facto de que, associado à sua venda, seja fornecido ao utente um acompanhamento personalizado e um aconselhamento adicional adequado, dado que não deixa de se tratar de medicamentos ou outros produtos de saúde com ação farmacológica, pelo que requerem intervenção técnico-científica. A exposição nesta zona é também ela feita por categorias de condições de saúde ou fins para os quais os artigos se destinam (dores musculares, dores generalizadas e febre, antigripais, antialérgicos, repelentes e picadas, pernas cansadas, olhos e ouvidos, rinorreia, regeneradores cutâneos e cicatrizantes, reforço imunitário, tosse seca, tosse com expetoração, dor de garganta e rouquidão, digestão difícil, distúrbios intestinais, cérebro e memória, multivitaminas e minerais, cansaço e fadiga, coração e sangue, ossos e articulações, artigos pediátricos, ansiedade e insónias, cessação tabágica, aftas e herpes, chás e medicamentos de uso veterinário (MUV)), o que permite aos utentes identificar mais facilmente as suas queixas e problemas, mas também proporcionar uma gestão de tempo e espaço mais otimizada. Os lineares utilizados neste âmbito seguem as diretrizes provenientes do Grupo maisfarmácia em termos de temática, sendo a exposição dos artigos feita da esquerda para a direita, dentro da mesma categoria, por ordem decrescente de rentabilidade para a Farmácia. Importa referir que, apesar desta forma de organização, o que impera em cada atendimento e o que controla, acima de tudo, o serviço prestado são as necessidades do utente e o seu direito de opção. Ainda na retaguarda dos balcões de atendimento, na zona inferior e de forma oculta para os utentes, é possível encontrar geles, cremes, pomadas e loções para uso externo; xaropes; medicamentos contendo paracetamol; supositórios; medicamentos para cinetose; artigos para utilização ginecológica; artigos para utilização intestinal, tipicamente para fins de diagnóstico; suplementos alimentares; e artigos no âmbito do protocolo da diabetes. Para terminar a descrição da sala de atendimento ao público, mencionar que nela existem quatro balcões de atendimento numerados, equipados, individualmente, com painéis de proteção em acrílico; antisséptico para mãos e desinfetante de superfícies; computador; caixa registadora; impressora de etiquetas posológicas; aparelho de leitura ótica; leitor de cartão de cidadão; terminal de multibanco; e dispensador de sacos, sem esquecer a presença do contentor VALORMED para resíduos de embalagens e medicamentos fora de prazo ou uso, explanado em profundidade posteriormente.

Relativamente ao GAP, como a própria designação assim o indica, trata-se um local destinado a interações com o utente mais personalizadas e individualizadas, com

garantia da privacidade, apesar da preocupação constante em fazê-lo em cada atendimento ao balcão. Consiste numa divisão independente da sala de atendimento ao público, mas na proximidade desta, recorrendo-se à mesma sempre que solicitado por parte do utente, considerado necessário pelo profissional ou para a prestação de serviços farmacêuticos, de enfermagem ou nutrição, explorados com mais detalhe numa secção própria do presente relatório. Encontra-se devidamente equipado com uma secretária e cadeiras; uma marquesa; aparelhos requeridos para as determinações efetuadas; armários para armazenamento de produtos necessários neste âmbito e arquivo de registos associados; uma bancada de apoio; um lavatório; contentores de resíduos para material contaminado, corto-perfurantes e lixo comum; e panfletos e cartazes alusivos.

Entrando na área de acesso restrito aos profissionais da Farmácia, a primeira zona a abordar é a de conferência e receção de encomendas e armazenamento de medicamentos. É composta por uma secretária e um computador de trabalho utilizados para efetuar encomendas, devoluções e regularização das mesmas, quebras, consultas de *stocks*, emissão de listagens para contagens físicas e gestão de reservas; uma registadora; uma impressora de etiquetas de preços; um aparelho de leitura ótica; telefones; estantes para arquivo de documentos (devoluções, quebras, reclamações, notas de encomenda, faturas de encomendas e comprovativos de reservas) e armazenamento de artigos reservados; um carrinho de apoio à receção de encomendas; o armário com gavetas deslizantes para armazenamento de medicamentos; um frigorífico para o mesmo tipo de artigos, mas que requerem condições de refrigeração por serem termolábeis; e ainda a consola central do sistema de vigilância.

Quanto ao laboratório, espaço destinado à preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas, este apresenta uma bancada de trabalho; estantes para arquivo de documentos de registo de preparação e movimentação de matérias-primas e fontes de informação técnico-científica para consulta; matérias-primas, material corrente de laboratório e de embalagem; sistema de exaustão; e zona de lavagem de material.

Passando ao piso superior da Farmácia, mais concretamente ao armazém, este é constituído por armários onde são arrumados os artigos em quantidades excedentes. A sua distribuição neste local é feita por zonas, à semelhança do que ocorre no primeiro piso, mantendo-se associados os produtos ao espaço para o qual foi categorizado (armário com gavetas deslizantes, retaguarda dos balcões de atendimento (parte

exposta e oculta) e móveis da sala de atendimento ao público), conservando os mesmos critérios de armazenamento.

Por último, no que diz respeito ao gabinete da DT, como a própria denominação assim o sugere, destina-se a trabalho administrativo, contabilístico e logístico a cargo do órgão máximo da Farmácia. Tanto neste local como na sala de reuniões, é possível encontrar um arquivo de documentos, bem como de fontes de informação técnico-científica.

2.5.3 Equipamentos e recursos informáticos

Encontra-se definido pelo Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, como dever da DT de uma Farmácia garantir que a mesma dispõe de todo o equipamento geral e específico e recursos necessários ao seu bom funcionamento.(2, 6) Além disso, importa que estes se encontrem nas suas melhores condições, devendo ser alvo de controlo, manutenção, verificação e calibração frequentes, procurando respeitar as instruções preconizadas pelos fabricantes dos mesmos. Neste âmbito, revela-se ainda imprescindível que os profissionais da Farmácia sejam submetidos a formação adequada, tornando-se, assim, aptos a operar os equipamentos de forma exímia.

De forma detalhada, no caso da Farmácia Sant'Ana, em termos de equipamentos e recursos informáticos existentes, é de destacar: o sistema de senhas de atendimento acoplado a um televisor (senhas para atendimento geral (A) e prioritário (B)), o que permite efetuar o atendimento dos utentes de forma justa e por ordem de chegada ou necessidade; o aparelho automático de medição de PA, peso e altura, possibilitando que os utentes possam realizar as determinações referidas de forma autónoma, sem terem de aguardar a sua vez para atendimento ao balcão; o sistema de música ambiente autorizado; o sistema de vigilância; os equipamentos integrantes do sistema de proteção contra incêndios; um termómetro digital de infravermelhos; no GAP, um tensiómetro e esfigmomanómetro para medição da PA, um glicosímetro, lancetas e tiras de teste para medição da glicose capilar, um espetrofotómetro, tubos capilares, cuvetes e reagentes para determinação de colesterol total (CT), um *kit* de primeiros socorros e um *kit* de emergência para tratamento de reação anafilática subsequente à administração de medicamentos injetáveis ou vacinas; a balança de precisão sensível à unidade miligrama; um banho de água termostaticado e o sistema de exaustão que têm lugar no laboratório.(9) Acrescentando, uma vez que se trata de um espaço onde existe armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, são requeridas condições específicas no que diz respeito aos parâmetros de temperatura e humidade. Neste sentido, a Farmácia Sant'Ana dispõe de quatro termohigrómetros, associados ao

software Rotronic® HW4-E, colocados em locais estratégicos (sala de atendimento ao público; zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos; frigorífico; e armazém). A medição feita pelos equipamentos ocorre de forma automática e contínua, todavia, os valores registados são analisados e anotados ao longo do dia em, pelo menos, quatro momentos específicos (9, 13, 18 e 22 horas), de forma a garantir que não existem desvios em relação aos valores definidos como corretos e que existe uma monitorização frequente dos mesmos. No caso de ser necessário efetuar ajustes de temperatura, existe a possibilidade de o fazer através de aparelhos de ar condicionado disponíveis na Farmácia.

Informaticamente, a Farmácia Sant'Ana encontra-se munida de computadores, impressoras (de etiquetas posológicas, preços, faturas e versos de receita), terminais de multibanco e aparelhos de leitura ótica de código de barras e símbolo GS1 DataMatrix, este último especificamente criado no âmbito do combate contra a entrada de medicamentos de uso humano falsificados na cadeia de abastecimento legal, sustentado pela Diretiva 2011/62/EU do Parlamento Europeu e do Conselho.(10, 11) De referir que todos os computadores da Farmácia têm acesso ao *software* Sifarma® (2000 e versão mais recente) desenvolvido pela Glintt®. Ambas as versões são utilizadas em simultâneo, encontrando-se mais associadas a cada uma as seguintes funcionalidades: atendimento, gestão e receção de encomendas, devoluções, quebras, contagens físicas, gestão de *stocks*, gestão de fichas de produtos, gestão de utentes, faturação e receituário (Sifarma® 2000); e atendimento, gestão de encomendas, gestão de reservas e gestão de utentes (versão mais recente). Em termos de vantagens, é de notar que a utilização das duas versões em paralelo permite complementar tarefas e a execução das mesmas, promovendo atendimentos mais céleres e completos, sem perda de rigor técnico-científico, conseguindo-se sim um *design* mais intuitivo, moderno e atrativo, à custa da atualização referida. A gestão de utentes transversal a ambas as versões do *software* Sifarma® revela ser uma ferramenta imprescindível, visto que, ao existir uma ficha individual de cada utente guardada na Farmácia e por ele autorizada, o seu seguimento e atendimento são realizados de forma muito mais eficaz, tornando-se, assim, possível dar resposta a problemas que, de outra forma e em determinadas situações, não aconteceria. Tal ocorre porque, em qualquer computador e por qualquer que seja o profissional que realiza o atendimento, é possível consultar dados pessoais dos utentes, informações de saúde relevantes, histórico de compras de medicamentos e outros produtos de saúde adquiridos na Farmácia, entre outros.

3 Informação e documentação técnico-científica

Segundo o Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as Farmácias Comunitárias têm o dever de deter nas suas instalações fontes de informação técnico-científica, como é o caso da Farmacopeia Portuguesa, podendo esta encontrar-se em formato físico ou eletrónico.(2) Além desta, o Formulário Galénico Português, o Índice Nacional Terapêutico, o Prontuário Terapêutico, um dicionário de termos médicos, o Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos (OF) e o Código de Conduta são exemplos que constituem a biblioteca técnico-científica da Farmácia Sant'Ana, caracterizando-se esta por conter fontes de informação robustas e fidedignas, atualizadas e organizadas e apresentar-se à disposição dos profissionais que na Farmácia trabalham. Acrescentando, legislação da área, circulares informativas da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.), contratos de trabalho, procedimentos operativos internos, documentos como devoluções, quebras, reclamações, notas de encomenda, faturas de encomendas, guias de remessa, notas de crédito, contagens físicas, registos de temperatura e humidade, movimentação de matérias-primas, fichas de preparação de medicamentos manipulados e documentos contabilísticos diversos que devem permanecer arquivados por períodos de tempo específicos são também elementos encontrados na Farmácia, úteis para consulta em qualquer momento em contexto de trabalho, assim como no âmbito de auditorias, por exemplo.

Não só o formato em papel é válido neste âmbito e exemplo disso são *sites* oficiais de marcas com as quais a Farmácia Sant'Ana trabalha, assim como páginas *online* como Infomed, ANF, Grupo maisfarmácia ou Farmácias Portuguesas. Importa salientar que também o contacto telefónico com fornecedores é feito, tal como a solicitação de apoio científico aos médicos veterinários parceiros responsáveis pelo serviço Espaço Animal e ainda ao Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde (CEDIME).

Mais do que uma ferramenta de trabalho, o próprio *software* Sifarma® revela ter uma importância sem igual em termos técnico-científicos, visto que apresenta uma forte base de dados no que diz respeito a informação sobre medicamentos e outros produtos de saúde, disponibilizando menus e separadores específicos para tópicos como: classificação, composição qualitativa e quantitativa, indicações terapêuticas, posologia, precauções de utilização, contraindicações, reações adversas a medicamentos (RAM), interações medicamentosas (IM) e observações pertinentes, além de folhetos iSaúde

que se podem disponibilizar aos utentes aquando de um atendimento, se considerado oportuno.

Para terminar, apesar da profissão farmacêutica ser reconhecida como a especialista máxima do medicamento, o conhecimento científico que tal atividade envolve, além do rigor, requer uma atualização constante, permitindo, assim, que todo o serviço prestado derivado da sua intervenção se possa caracterizar pela excelência. Pelo ofício que é, recai ainda sobre a sua responsabilidade atuar como agente de saúde pública, ou seja, como promotor do uso correto, racional e responsável dos medicamentos e outros produtos de saúde, tal como dos seus resíduos, sem descorar o seu encargo de impulsionador da literacia em saúde e de estilos de vida saudáveis.

4 Circuito geral de medicamentos e outros produtos de saúde

Antes de definir por que marcos passa o circuito geral de medicamentos e outros produtos de saúde numa Farmácia Comunitária, importa esclarecer o próprio conceito de medicamento. Segundo o Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, este termo encontra-se definido 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”.(12) Atendendo ao artigo farmacêutico em causa, impera a necessidade de que todos os momentos do seu ciclo de vida e, por conseguinte, da cadeia de comercialização de medicamentos de uso humano, se encontrem pormenorizadamente regulados, neste caso, ao abrigo do Decreto-Lei supracitado.

O circuito de medicamentos e outros produtos de saúde pode ser dividido em seis grandes momentos: aprovisionamento, armazenamento, cedência ou venda ao utente, seguimento da sua utilização, gestão de resíduos produzidos e processamento contabilístico.(13) Apesar da sua separação em diferentes dimensões, a gestão deste tipo de artigos farmacêuticos e, conseqüentemente, de uma Farmácia Comunitária caracteriza-se por ser uma tarefa integrada e, por conseguinte, exigente e trabalhosa, visto que engloba o funcionamento otimizado de diversas componentes em simultâneo. Assim sendo, pode-se definir alguns critérios orientadores da referida gestão: procura do público e preferência do mesmo; sazonalidade de condições e problemas de saúde; hábitos de prescrição dos médicos do município; espaço físico disponível na própria Farmácia; histórico de vendas da mesma; condições de negociação existentes com fornecedores; campanhas publicitárias em curso divulgadas através dos *media*; etc. Desta forma se conclui que o conhecimento de mercado, a experiência profissional, uma boa capacidade de previsão e um espírito audaz são competências imprescindíveis ao dia a dia de uma Farmácia Comunitária.

Sem esquecer, obviamente, que este espaço de saúde não deixa de ser um negócio, o fim último do mesmo e, acima de tudo, pelo qual a Farmácia Sant’Ana se rege, é o interesse maior do utente, procurando, assim, munir-se de ferramentas e recursos que possibilitem responder adequadamente às diversas necessidades da população que serve. Trata-se, por isso, de um compromisso entre corresponder a cada procura da

melhor forma possível, evitando um acúmulo de *stock* e gerando o mínimo de desperdício; mas também entre ser profissional e cientificamente exímio, adequando o comportamento a cada situação e encarando-a como única e merecedora de toda a atenção e cuidado.

4.1 Aprovisionamento e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde

A primeira etapa do circuito de medicamentos e outros produtos de saúde em Farmácia Comunitária deve passar pelo seu processo de aprovisionamento, nomeadamente, pela seleção de artigos a adquirir, aliada à escolha dos fornecedores dos mesmos e, conseqüentemente, à manutenção dessa relação bidirecional. Uma vez concluída a seleção referida, segue-se a receção e conferência das encomendas solicitadas e, posteriormente, o armazenamento dos diversos artigos nelas contidos. Inerente a todo este procedimento, deve existir um elevado rigor, prestando-se especial atenção a fatores como prazos de validade, preços praticados e condições de armazenamento, abordados com maior detalhe mais à frente no presente relatório, de forma a que o atendimento prestado ao público não seja vítima de erros ou incorreções.

O meu estágio na Farmácia Sant'Ana teve início exatamente neste ponto, decisão esta totalmente lógica, de forma a proporcionar uma ambientação à mesma, ao seu modo de organização e arrumação e à localização dos vários artigos. Deste modo, tive a possibilidade de realizar, no fundo, o mesmo percurso que os próprios medicamentos e outros produtos de saúde efetuam na Farmácia, conhecer pormenorizadamente cada atividade associada a cada ponto do circuito e, acima de tudo, participar nas mesmas de forma autónoma.

4.1.1 Seleção de fornecedores

Alliance Healthcare™ e Plural® são os dois grandes distribuidores por grosso com os quais a Farmácia Sant'Ana trabalha. A sua preferência como fornecedores prende-se não só com condições financeiras, como também com o serviço prestado e a qualidade do mesmo. Neste sentido e de forma mais detalhada, são fatores diferenciadores e de seleção: custo praticado; modalidades e prazos de pagamento; descontos e margens de lucro oferecidas; condições de envio e portes associados; e política de devoluções; sem olvidar a qualidade da distribuição, parâmetro este que se traduz em argumentos como facilidade de contacto; proximidade do armazém; rapidez de entrega; número e horário das rotas; possibilidade de entregas ao fim de semana; correspondência entre os artigos

encomendados e os enviados; disponibilidade de artigos; leque de produtos prontos a adquirir; zelo pelas condições de transporte, entre outros.

Além dos dois grandes armazenistas mencionados, são também fornecedores da Farmácia Sant'Ana os próprios laboratórios da indústria farmacêutica, tais como Farmodiética®, Ferraz Lynce®, Hartmann®, Laboratoires Expanscience® ou Pierre Fabre®, aos quais são solicitados artigos específicos em condições igualmente particulares, sendo que as encomendas a estes dirigidas ocorrem mais pontualmente e, por isso, em maiores quantidades, muitas vezes aquando da realização de reuniões entre os delegados representantes e a DT da Farmácia.

Uma vez abordado o tópico dos fornecedores da Farmácia, importa referir que no próprio *software* Sifarma®, por ficha de produto, existe a possibilidade de associar o fornecedor predileto ao qual deve ser efetuada a compra de cada artigo, gerando-se assim, por defeito, as várias sugestões de encomendas, explanadas em detalhe na secção imediatamente subsequente deste relatório.(14)

4.1.2 Aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde

A aquisição de medicamentos e outros produtos de saúde por parte da Farmácia Sant'Ana é feita através de encomendas aos distribuidores por grosso com os quais trabalha diariamente ou, em alternativa, diretamente aos laboratórios, como referido anteriormente.(13, 15) Assim sendo, podem definir-se quatro modelos diferentes de encomendas: diária, instantânea, manual e encomenda-tipo.

Em pormenor, a primeira forma de encomenda – encomenda diária – é feita com base numa proposta automática do *software* Sifarma® sugerida à custa dos níveis de *stocks* máximo e mínimo previamente definidos para cada artigo em particular. Tal significa que, uma vez atingida a quantidade mínima existente na Farmácia, que é o mesmo dizer o ponto de encomenda, o produto em causa passa a figurar diretamente na proposta de encomenda destinada ao fornecedor definido como preferencial, sinalizando-se o número de unidades a adquirir para alcançar o *stock* máximo. Como referido, trata-se de sugestões e não de encomendas definitivas, pelo que podem e devem ser revistas e alteradas. Cabe assim ao profissional responsável efetuar uma análise cuidada da recomendação informática apresentada, entrando em linha de conta com parâmetros de consumo, mas também económicos e financeiros, visto que todos os artigos cujo *stock* físico se encontre no ou abaixo do seu nível mínimo vão ser solicitados automaticamente para encomenda. Tal pode não ser relevante para a Farmácia por inúmeros motivos, como a ausência de interesse em obter novamente o

artigo em questão, ou fazê-lo nas quantidades sugeridas, devendo-se averiguar caso a caso. Importa acrescentar que, aquando da elaboração de uma encomenda, cada produto da lista apresenta uma linha individual, tendo-se a possibilidade de aceder a separadores complementares, contendo informação útil à decisão de aquisição (condições de compra; histórico de compras e vendas mensais, em gráfico, para os últimos seis meses; histórico de compras de todas as encomendas com quantidade pedida e rececionada e respetivo preço de faturação; preço unitário do produto; margem de lucro do mesmo; valor de imposto sobre o valor acrescentado (IVA); *stocks* atual, máximo e mínimo; observações internas da Farmácia; etc.). Uma vez avaliada e validada, a encomenda deve ser aprovada e enviada para o fornecedor selecionado via Sifarma®, ficando a operação gravada e passando a surgir no menu “Receção de Encomendas”, onde é possível consultar o número de encomenda atribuído, o fornecedor destinatário, a data e hora de realização da mesma, o operador responsável, o estado da encomenda e a previsão da sua chegada, assim como os produtos nela presentes.(14)

Continuando, relativamente ao segundo molde de encomendas mencionado – encomenda instantânea – trata-se, na sua grande maioria, de pedidos efetuados no momento do atendimento presencial, quando um utente procura um artigo do qual a Farmácia não possui, atualmente, *stock*. A solicitação de compra do produto desejado é feita diretamente ao fornecedor selecionado, via Sifarma®, surgindo informação da previsão de entrega, informação esta que é comunicada, imediatamente, ao utente. Alternativamente ao modo eletrónico, este tipo de encomenda pode ainda ser gerado por via telefónica, por contacto direto de um profissional da Farmácia com o fornecedor, ao constatar alguma forma de dificuldade informática ao tentar realizar o processo de aquisição referido de forma normal, dificuldade esta muitas vezes originada pela existência de poucas unidades disponíveis ou ausência de previsão de entrega. Inerente à ideia de encomenda instantânea surge o conceito de reserva, na medida em que, se trata, frequentemente, da aquisição de um artigo específico com o intuito único de satisfazer uma necessidade concreta de um utente. A referida reserva deve ser efetuada pelo *software* Sifarma®, devendo ser complementada com um registo manual. No caso da Farmácia Sant’Ana e de modo a promover uma passagem da informação perceptível a todos os profissionais e, inclusivamente, entre diferentes turnos, num impresso próprio criado pela mesma, são anotados manualmente os dados referentes a encomendas instantâneas, afixando-se o dito impresso na zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos. Este registo inclui elementos como: operador que realizou a encomenda instantânea; data e hora da

mesma; designação e código do artigo pedido; fornecedor em causa; número de encomenda gerada; data e hora previstas da entrega; quantidade solicitada; destino a *stock* da Farmácia ou a um utente; data e hora em que foi efetuada a receção da encomenda; quantidade rececionada; e operador responsável pela receção. Importa ainda referir que o processamento da receção e o armazenamento dos artigos reservados requerem uma atenção especial relativamente à ocorrência de pagamento ou não do produto pedido aquando da sua encomenda, isto porque reservas faturadas e não faturadas são encaminhadas para locais diferenciados, de modo a ser efetuada a sua dispensa no momento certo sem equívocos.(14)

Prosseguindo, o terceiro formato de encomenda referido – encomenda manual – é utilizado no caso de encomendas efetuadas diretamente aos laboratórios, mas também quando se trata de uma encomenda instantânea feita via telefone e não eletronicamente, o que condiciona o surgimento do registo informático normal. A criação e processamento de uma encomenda manual depende totalmente do operador responsável, uma vez que é este que seleciona, independentemente e sem qualquer intervenção do *software*, o fornecedor destinatário, os artigos a adquirir e as respetivas quantidades. Apesar de se tratar de uma encomenda produzida de forma totalmente manual, os indicadores estatísticos de auxílio à compra continuam disponíveis para consulta. Sobre as encomendas direcionadas aos laboratórios da indústria farmacêutica, importa ainda esclarecer que são da inteira responsabilidade da DT da Farmácia Sant’Ana. Aquando da realização das mesmas, são gerados e emitidos documentos como notas de encomenda ou guias de remessa, que ficam arquivados na zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos até à chegada dos artigos e respetiva fatura, para que se possa proceder à sua receção informática. Ainda que atualmente suspensas devido às restrições impostas pela pandemia que se vive, em condições consideradas normais, era durante as reuniões da DT da Farmácia com os delegados dos laboratórios que se efetuavam as encomendas aos mesmos, o que se traduzia numa oportunidade para usufruir de melhores condições de compra, através de negociação direta.(14) Antes de dar por terminada a explicação das encomendas manuais, referir ainda que este é também o processamento de eleição para a receção de encomendas que dizem respeito aos denominados “rateados”. Trata-se de artigos frequentemente esgotados, pelo que a sua entrega não se dá quando solicitada e a sua aquisição não decorre do mesmo modo descrito anteriormente. Devido à sua indisponibilidade por escassez no mercado, os medicamentos vulgarmente conhecidos como rateados são distribuídos proporcionalmente entre as Farmácias Comunitárias e enviados apenas quando os

fornecedores apresentam *stock* dos mesmos e em quantidades selecionadas por estes, de modo a salvaguardar o seu abastecimento de forma justa.

Por fim, a última classe de encomendas mencionada – encomenda-tipo – diz respeito a um modelo que permite criar encomendas específicas, com vista a satisfazer diferentes tipos de necessidades particulares. Neste sentido, deverá ser inserida a designação da mesma e proceder ao preenchimento em detalhe, isto é, dos artigos e respetivas quantidades, existindo a possibilidade de calendarizar a compra. Uma vez criado e gravado o esboço da encomenda-tipo, na data programada é despoletada uma mensagem de alerta para a existência da encomenda em causa, mantendo-se exequível a edição e alteração da mesma. Neste momento, a mensagem mostrada relembra a existência de uma encomenda suspensa que requer aprovação e envio ao fornecedor.⁽¹⁴⁾ Traduzindo num exemplo mais perceptível, na situação específica da Farmácia Sant’Ana, este é um molde de encomenda que vigora em dias de turno de serviço permanente, dada a sua repetição semanal e o seu carácter de exceção.

Ainda que não se trate de uma forma de encomenda, mas sim de um modo de obtenção de encomendas instantâneas, “Via Verde do Medicamento”, mais comumente conhecida apenas por “Via Verde” (VV), consiste num protocolo implementado por ordem do INFARMED, I.P., celebrado com associações profissionais do setor farmacêutico, com o objetivo de melhorar o acesso a medicamentos nem sempre disponíveis. Tal foi alcançado através da criação de um canal excecional de aquisição de medicamentos, previamente definidos pela referida autoridade, utilizado no caso de a Farmácia não dispor de *stock* do artigo pretendido. A obtenção de medicamentos por VV é ativada de forma automática pelo próprio *software* Sifarma® no momento do atendimento, apenas mediante uma prescrição médica válida. Após a solicitação de compra ao distribuidor por grosso aderente, cabe ao mesmo satisfazer o pedido com o *stock* especificamente reservado a este canal, definido pelo titular de autorização de introdução no mercado (AIM) do próprio medicamento. Por defeito, é impresso um recibo comprovativo da ação, contendo dados como operador responsável pela encomenda instantânea; fornecedor de destino da mesma; número da encomenda VV; descrição do artigo; e quantidade pedida. No caso da Farmácia Sant’Ana, além do registo no impresso próprio de encomendas instantâneas, é anexado a este o recibo comprovativo gerado. De referir que, ao rececionar encomendas VV, o *software* gera um menu de preenchimento obrigatório, onde deve ser confirmada a quantidade recebida de artigos pedidos por este canal exclusivo. Avamys® (furoato de fluticasona), Eliquis® (apixabano), Humalog® Kwikpen® (insulina lispro), Lovenox® (enoxaparina sódica) e Symbicort® Turbohaler® (budesonida e formoterol) são exemplos de

medicamentos abrangidos por este projeto com os quais pude contactar durante o período de estágio na Farmácia Sant'Ana neste âmbito. Consta na Deliberação n.º 1157/2015, de 4 de junho, e na Circular Informativa n.º 019/CD/100.20.200 do INFARMED, I.P. toda a informação referente ao protocolo mencionado.(16, 17)

4.1.3 Receção e conferência de encomendas

Faz parte da rotina diária da Farmácia Sant'Ana o processo de receção e conferência de encomendas.(13, 15) Excluindo as provenientes dos laboratórios da indústria farmacêutica e falando apenas das fornecidas pelos distribuidores por grosso (Alliance Healthcare™ e Plural®), estas encomendas são realizadas pela Farmácia em horários previamente estipulados e recebidas consoante as rotas de entrega acordadas. Apesar de mecânica, trata-se de uma atividade deveras importante, visto que é a partir deste momento que os artigos entram realmente no circuito da Farmácia propriamente dito e passam a pertencer ao seu *stock* físico. Consiste, por isso, numa operação com repercussões visíveis e mensuráveis em toda a Farmácia, revelando ser imprescindível que o profissional responsável pela tarefa a desenvolva com o máximo de seriedade e rigor. Além da exatidão que deve imperar durante todo o procedimento e de forma a garantir que este decorre conforme as normas definidas e com o mínimo de erros associados, implementou-se um passo de conferência cruzada de certos elementos, abordado detalhadamente nesta secção.

Com maior detalhe, aquando da chegada das encomendas à Farmácia, juntamente com os artigos solicitados, são enviados os respetivos documentos contabilísticos (faturas ou guias de remessa). Neste momento, é imediatamente feita a separação dos documentos originais (encaminhados para o contabilista que colabora com a Farmácia Sant'Ana) dos duplicados ou cópias dos originais, passando estes a acompanhar a receção da encomenda. Como comprovativo de que o documento original seguiu o rumo que deveria, é sempre tido o cuidado de anotar nos duplicados ou cópias “Entregue original”.

Recorrendo ao Sifarma® 2000, no menu “Receção de Encomendas”, primeiramente, é localizado o número de encomenda constante na fatura em causa.(14) No caso de numa mesma fatura se encontrarem incluídos vários pedidos diferentes, estes devem ser agrupados informaticamente, visto que o número de cada documento contabilístico é único, não sendo permitida a sua repetição. Ao criar-se uma encomenda agrupada, o novo número automaticamente gerado é registado na fatura, possibilitando, assim, a rastreabilidade de todo o processo. Ordenada a receção informática, são preenchidos campos identificativos como: número e data da fatura; número de unidades fornecidas;

valor total faturado; e valor de *fee* (quando aplicável). Uma vez inseridos estes dados, cada artigo da encomenda é introduzido no sistema informático ao fazer a leitura do seu código de barras ou símbolo GS1 DataMatrix com o auxílio de um aparelho de leitura ótica presente na secretária de trabalho da zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos da Farmácia.

Faz também parte do processo de conferência de encomendas a avaliação do prazo de validade dos produtos recebidos.(13, 15) Neste sentido, introduz-se no sistema a data constante na embalagem rececionada sempre que não exista *stock* do artigo em causa, ou procede-se à alteração da data já registada no caso de ter sido fornecido um produto com prazo de validade inferior ao já presente na Farmácia. Além disso, sempre que um prazo de validade expira no corrente ano, é colocado um elástico na embalagem em questão, desde que o seu armazenamento não seja visível ao público. Tal forma de sinalização foi adotada na Farmácia Sant'Ana para que os profissionais se encontrem alerta sobre os artigos que devem ser priorizados na cedência ao utente, assegurando-se, assim, a saída de produtos segundo o princípio *first expire, first out* (FEFO).

Além do controlo de prazos de validade, a receção de encomendas requer também uma análise sobre os preços dos artigos adquiridos. Quando se trata de produtos que apresentam o preço impresso na cartonagem (PIC), o que sucede tipicamente com medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), existindo *stock* na Farmácia, deve-se confirmar que o dito PIC é o mesmo que já consta no sistema informático. Quando não existe a correspondência mencionada, deve-se proceder à alteração do valor, registando-se aquele que apresenta autorização de comercialização a caducar mais cedo. Quando tal não acontece, isto é, quando o referido prazo de autorização de circulação no mercado é mais alargado, nada se altera no sistema e o artigo em causa segue, devidamente sinalizado, para o armazém. Deste modo, é possível garantir que o escoamento de *stock* da Farmácia é feito por ordem cronológica de término de permissão de preços decretada pelo INFARMED, I.P. Por outro lado, quanto falamos de produtos sem preço de venda ao público (PVP) marcado pelo fornecedor, isto é, sem PIC, situação esta característica de MNSRM e outros produtos de saúde que não medicamentos, fica a cargo da Farmácia definir o referido PVP consoante a margem de lucro por esta estabelecida, desde que respeite os limites legais preconizados. Aquando da receção e conferência de encomendas, para estes artigos, acresce a tarefa de etiquetagem dos mesmos e posterior verificação cruzada, que é o mesmo dizer, por um operador diferente do primeiro. As etiquetas colocadas incluem a designação do artigo, o seu código de barras, o PVP praticado e o valor de IVA ao qual está sujeito. Importa

ainda fazer uma consideração neste sentido que se prende com o facto de, ao existir *stock* de um determinado produto sem PIC na Farmácia e tendo sido alterado o seu PVP pela receção de uma encomenda mais recente, deve-se reetiquetar as restantes embalagens do mesmo artigo. Tal acontece devido ao facto de o PVP ser definido com base no preço de faturação de cada artigo à Farmácia, pelo que o primeiro vai sofrendo pequenos ajustes, devendo-se, no entanto, garantir que todas as unidades do mesmo produto são vendidas ao mesmo preço. Uma vez efetuada a receção informática de todos os artigos, para cada linha de produto é inserido o seu preço de faturação presente na fatura enviada, confirmando-se novamente o cumprimento do limite legal das margens de lucro aplicadas.

Finalizado o processo acima descrito, mas antes de terminar oficialmente a receção da encomenda no sistema informático, efetua-se a conferência cruzada mencionada inicialmente, que consiste na verificação de elementos como número de unidades teoricamente enviadas pelo fornecedor, número de unidades efetivamente fornecidas, valor total faturado e valor de *fee* (quando aplicável). Todos os profissionais intervenientes ao longo de todo o procedimento devem assinar a fatura que acompanhou a receção em causa, arquivando-se, seguidamente, no *dossier* existente para o efeito, de forma sequencial e por fornecedor. Importa referir que, ao realizar esta tarefa, o operador responsável deve-se lembrar de dirigir também a sua atenção para o impresso de encomendas instantâneas, de forma a identificar artigos rececionados presentes no mesmo, efetuando o respetivo registo de receção. Uma vez detetados produtos destinados a reservas, informaticamente, estes devem ser sinalizados como disponíveis e armazenados em local próprio até ao seu levantamento pelo utente, juntamente com o respetivo talão de reserva impresso neste momento.

Frequentemente, os artigos encomendados não coincidem totalmente com os fornecidos, devido ao facto de se encontrarem em falta nos próprios armazéns dos distribuidores por grosso. Neste caso, o sistema informático reconhece automaticamente o sucedido e permite a transferência dos produtos nesta situação para uma encomenda direcionada a outro fornecedor, na tentativa de salvaguardar sempre o *stock* da Farmácia. Particularmente na realidade da Farmácia Sant'Ana, tal é feito sempre que não se trate de uma encomenda proveniente do fornecedor Alliance Healthcare™ com a indicação “Produtos colocados noutra armazém” presente na fatura. O profissional responsável pela receção de uma encomenda onde conste tal informação, deve selecionar os produtos em questão e transferi-los para um fornecedor fictício criado pela Farmácia, como se de uma falta comum se tratasse, evitando, assim,

encomendar artigos cuja entrega se encontra assegurada, ainda que mais tardiamente do que o previsto.

O momento de receção e conferência de uma encomenda, além se caracterizar como importante pela análise já referida de prazos de validade ou preços, exige igualmente que o operador responsável se debruce ainda sobre tópicos como o local de armazenamento dos artigos e a sua correta catalogação informática, mas também sobre parâmetros justificativos de devolução de um produto ao fornecedor, como por exemplo uma embalagem danificada, tópico este abordado com detalhe numa secção posterior.(13, 15) De modo a facilitar o armazenamento dos artigos recentemente rececionados, a Farmácia Sant'Ana dispõe de um carrinho com contentores na zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos, encontrando-se associados a estes os locais de armazenamento efetivo na Farmácia.

Devido às peculiaridades de alguns artigos, que é o mesmo dizer, neste caso, medicamentos e outros produtos de saúde termolábeis, a Farmácia Sant'Ana definiu como procedimento interno e de forma a salvaguardar a preservação das suas características e a continuidade da cadeia de refrigeração que, após a separação dos documentos contabilísticos originais de duplicados, se deve proceder ao registo manual na fatura não original de prazos de validade e PIC (se aplicável) destes artigos, para que os mesmos possam ser imediatamente armazenados no frigorífico, em vez de aguardarem a sua receção informática dentro dos contentores fornecidos.(13, 15)

4.1.4 Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde

Após a etapa de receção de uma encomenda segue-se o armazenamento dos artigos nela contidos.(13, 15) O local específico definido para cada produto encontra-se registado na sua própria ficha individual no sistema informático.(14) Assim, é essencial que a catalogação seja feita com o máximo de pormenor possível, incluindo elementos como categoria, gama, prateleira ou subfamília, de forma a que todos os profissionais da Farmácia possam arrumar os artigos no seu devido local. Além disso, importa não negligenciar o facto de que os sítios escolhidos devem ser lógicos, de modo a facilitar a sua localização a qualquer momento e por qualquer indivíduo, seja ele pertencente ao quadro de pessoal da Farmácia ou mesmo um utente, uma vez que existem artigos expostos ao seu alcance.

Ainda que relativamente simples e sistemático, trata-se de um processo que deverá ser levado a cabo com o máximo de sentido de responsabilidade e eficácia, isto porque, um erro cometido neste momento pode resultar em desperdícios de *stock* ao ser

ultrapassado um prazo de validade, por exemplo ou, por outro lado, em insatisfação e desagrado do público, visto que transparece ausência rigor.

De referir ainda que o armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde pressupõe ter-se presente fatores como: local definido e fundamentação técnico-científica que suporta essa escolha, nomeadamente no caso de artigos termolábeis ou medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (MEP), por exemplo; prazos de validade dos produtos; e ainda questões de PVP praticado e particularidades associadas, ambas já mencionadas na secção antecedente.(13, 15)

Transversal a qualquer forma de armazenamento utilizado na Farmácia Sant'Ana, é o cuidado pelo cumprimento do princípio FEFO ou, alternativamente, no caso de artigos que não apresentam prazo de validade marcado pelo fornecedor, do critério *first in, first out* (FIFO), tornando-se, desta forma, mais provável efetuar um escoamento de artigos sem perdas de validade e não acumular produtos mais antigos em *stock*.(13, 15)

Preferencialmente, os artigos são arrumados no primeiro piso da Farmácia, sendo que apenas os excedentes ou os sinalizados por PIC são encaminhados para o armazém. Pormenorizadamente, no armário de gavetas deslizantes é possível reconhecer dois critérios de organização, ainda que ambos respeitem uma ordenação alfabética global e, para um mesmo princípio ativo, uma disposição crescente em dosagem e número de unidades por embalagem. De um modo detalhado, formas farmacêuticas sólidas orais, como comprimidos e cápsulas, são arrumados segundo denominação comum internacional (DCI), ao passo que MEP, contraceptivos orais, granulados e pós em saquetas, ampolas bebíveis, formas farmacêuticas injetáveis, sistemas transdérmicos, dispositivos inalatórios, produtos oftálmicos, soluções orais e soluções auriculares se encontram organizados por nome comercial. Quanto ao frigorífico destinado a artigos termolábeis existente na mesma zona da Farmácia, segue-se uma arrumação em prateleiras e por áreas (produtos oftálmicos, antidiabéticos injetáveis, anéis vaginais e vacinas), feita segundo o nome comercial dos produtos, à semelhança do que ocorre na retaguarda dos balcões de atendimento e nos armários com conteúdo não visível para os utentes, já explorados previamente. Também nesta mesma zona da Farmácia, mas na metade superior, isto é, exposta ao olhar do público, o armazenamento é feito segundo categorias já referidas e, dentro das mesmas, da esquerda para a direita, seguindo uma disposição decrescente de interesse comercial e rentabilidade para a Farmácia, tal como acontece nos móveis acessíveis aos utentes neste mesmo espaço.

4.1.4.1 Controlo de stocks

Faz parte das funcionalidades do próprio *software* Sifarma® gerar listagens de produtos para controlo de *stocks*, ativando filtros de seleção consoante o objetivo pretendido.(14) Além desta operação, a ferramenta em causa permite ainda contabilizar diferenças de existências, ao produzir um inventário comparativo das quantidades efetivamente presentes na Farmácia e das que se encontram registadas no sistema. Independentemente do tipo de artigos alvo, trata-se de um procedimento que visa a identificação de erros, o escrutínio dos mesmos e a respetiva correção, se possível, de forma a otimizar o próprio modo de funcionamento da Farmácia e auxiliar a gestão da mesma. No caso concreto da Farmácia Sant'Ana, esta atividade encontra-se a cargo dos profissionais TF e TAF.

Particularizando, semanalmente, procede-se à contagem física de *stocks* de MEP, feita de forma manual ou com recurso a um aparelho de leitura ótica. Tal acontece pelo facto de se tratar de fármacos controlados que requerem uma vigilância bastante rigorosa e assídua, em virtude da sua natureza e dos usos desviantes a que, muitas vezes, estão sujeitos.(13, 15) Relativamente ao controlo de todo o *stock* da Farmácia, este é feito por emissão de listagens por categorias de produtos, sendo que tal ocorre sem periodicidade definida como o grupo referido anteriormente, mas sempre que é possível.(13, 15) Além destas duas vertentes, a qualquer momento que seja detetada uma irregularidade de *stock* no decorrer das atividades diárias normais da Farmácia, é feito um registo informático da ocorrência, sinalizando-se, deste modo, a necessidade de contagem física minuciosa dos artigos em causa.

Sempre que se leva a cabo uma contagem das existências da Farmácia, ao constatar-se alguma discrepância, a sua origem é investigada e procede-se a uma retificação informática dos *stocks*, para que estes se encontrem continuamente corretos. Os documentos emitidos e utilizados neste contexto são arquivados em local próprio, depois de rubricados por um farmacêutico.

4.1.4.2 Controlo de prazos de validade

De forma mensal, são emitidas listagens referentes a todos medicamentos e outros produtos de saúde cujo prazo de validade termina dentro de três meses.(13, 15) Mediante estas, o *stock* presente nas referidas listas informáticas é confrontado com as existências físicas da Farmácia, confirmando-se a respetiva validade e quantidade real. Ao detetar casos de validade a expirar e reconhecendo a sua impossibilidade de escoamento, os artigos são retirados do seu local de armazenamento normal e

segregados dos demais produtos da Farmácia, enquanto aguardam recolha por parte dos respetivos fornecedores, sempre que a devolução por este motivo for aceite.

Quando em causa estão outros produtos de saúde que não medicamentos cujo prazo de validade ainda não foi ultrapassado mas já se encontra próximo, um exemplar de cada um é colocado na zona de receção e conferência de encomendas e armazenamento de medicamentos, num expositor especificamente criado para o efeito, de forma a sensibilizar e recordar os profissionais da Farmácia da situação e, se considerado adequado pelos mesmos e nunca indo contra a necessidade ou vontade de um utente, fazer o seu escoamento consciente e responsável aquando de um atendimento.

Importa salientar que o controlo de prazos de validade consiste numa tarefa de extrema importância, não só para a Farmácia, como também para a saúde pública, na medida em que se trata de um método de prevenção de cedência medicamentos e outros produtos de saúde com validade ultrapassada, zelando-se, deste modo e acima de tudo, pela segurança do utente.(13, 15)

4.1.4.3 Controlo de temperatura e humidade

Uma vez que se trata de um espaço onde ocorre o armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde, as condições de temperatura e humidade experimentadas têm de ser alvo de um estreito controlo, de forma a salvaguardar a integridade e as características dos artigos em questão.(13, 15) Para tal, como já referido anteriormente, a Farmácia Sant'Ana dispõe de equipamentos próprios para monitorização contínua dos referidos parâmetros (termohigrómetros acoplados ao *software* Rotronic® HW4-E).

Semanalmente, um farmacêutico responsável pela tarefa ocupa-se de descarregar para o computador os dados obtidos pelos vários sensores, efetuar uma análise preliminar dos mesmos, emitir os respetivos documentos de registo automaticamente gerados pelo *software* e preparar o controlo para a nova semana. Uma vez impressos os referidos documentos, procede-se a uma avaliação mais aprofundada dos gráficos produzidos através das medições efetuadas que consiste na verificação de algum momento no qual ocorreu um desvio aos limites preconizados. No caso de este existir, deve-se procurar encontrar um motivo válido que o justifique, fazendo o registo correspondente no documento, documento este que será assinado pelo farmacêutico responsável, referenciando-se a semana a que diz respeito e arquivando em local próprio. Qualquer afastamento ao ideal deve ser indagado ao ponto de se perceber se se trata de uma causa isolada ou se se devem implementar medidas preventivas e corretivas, de forma a

que os valores de temperatura e humidade passem a figurar sempre dentro dos intervalos considerados aceitáveis. Importa salvaguardar que um desvio prolongado das medições feitas relativamente aos valores definidos como admissíveis pode requerer o isolamento dos artigos em questão, a solicitação de instruções ao laboratório farmacêutico que os produziu e, no limite, a rejeição definitiva dos mesmos.

Não faz sentido terminar a abordagem a este tópico sem antes referir os ditos valores recomendados: temperatura inferior a 25 °C e humidade relativa (HR) não superior a 60 % para produtos termorresistentes; e temperatura entre 2 e 8 °C no caso de artigos termolábeis, carecendo estes de refrigeração, tal como se pratica na Farmácia Sant'Ana.

4.1.5 Devoluções e quebras

O aprovisionamento de medicamentos e outros produtos de saúde por parte de uma Farmácia Comunitária tem inerente não só o processo de aquisição, como também questões relacionadas com o seu contrário, traduzidas através de devoluções e quebras.

No próprio *software* Sifarma® existe um menu especificamente pensado para o efeito, onde se pode efetuar um pedido de devolução a um fornecedor.(14) Para tal, deve-se acionar informaticamente a referida solicitação ao destinatário pretendido, recolhendo e segregando os artigos alvo deste processo. Neste momento, importa preencher com rigor campos como: designação dos produtos a devolver; quantidade em causa; número de lote; origem, isto é, número do documento contabilístico que acompanhou a receção da encomenda correspondente; preço de custo; e motivo de devolução (prazo de validade ultrapassado; embalagem danificada, seja por perda de integridade do acondicionamento primário ou secundário, como por deterioração do selo de segurança; produto alterado, no que à sua aparência esperada diz respeito; erro no pedido por parte da Farmácia; produto enviado pelo fornecedor mas não encomendado; necessidade de remarcação de PVP pelo preço de faturação à Farmácia se encontrar incorreto; e ainda suspensão de comercialização e retirada do mercado nacional por indicação do INFARMED, I.P.). Uma vez concluído o preenchimento dos elementos necessários, a guia de devolução deve ser aprovada e é automaticamente gerada a guia de transporte que lhe corresponde, juntamente com a nota de devolução. Esta última deverá ser impressa em triplicado e, cada uma delas, carimbadas e assinadas pelo farmacêutico responsável pela operação. Destes documentos, o original e o duplicado acompanham o produto devidamente acondicionado ao ser recolhido pelo fornecedor, sobrando o terceiro exemplar que fica arquivado na Farmácia após assinatura do profissional que realiza o transporte.

Os produtos alvo dos pedidos de devolução, tal como já mencionado, são retirados do *stock* da Farmácia e, em termos informáticos, passam a figurar na lista de artigos pendentes até que ocorra a regularização da sua situação, o que acontece após a resposta do fornecedor.(14) Uma vez obtida esta resposta, a situação suspensa deve ser atualizada informaticamente, ao localizar a guia de devolução desejada, a devolução em causa, preencher o campo relativo ao número de documento enviado pelo fornecedor e seleccionar os artigos aos quais a regularização em curso diz respeito e as respetivas quantidades. Seguidamente, deve-se seleccionar o tipo de regularização a efetuar, que depende da resposta dada pelo fornecedor ao pedido de devolução, podendo ter três apresentações diferentes: não aceite; produtos creditados; ou substituição de produtos. No primeiro caso, trata-se da recusa da devolução, devendo, de qualquer das formas, ser feito um registo da justificação dada pelo fornecedor que sustente a negação do pedido. Neste caso, os produtos são colocados novamente no *stock* da Farmácia, executando-se, de seguida, a sua quebra. Por outro lado, quando se trata de um pedido de devolução aceite e é emitida uma nota de crédito por parte do fornecedor, deverá ocorrer o seu processamento com a regularização do preço faturado constante no documento enviado, o valor de IVA em causa e a confirmação da correspondência do total faturado, processo após o qual se remete para o contabilista da Farmácia o comprovativo da ação. Por fim, o último cenário possível consiste igualmente numa devolução aceite, todavia, esta não se processa através de uma nota de crédito, mas sim por meio de uma substituição de produto, podendo tratar-se do mesmo artigo, mas com uma validade superior, por exemplo, ou de outro à escolha do fornecedor. Neste caso, deve-se efetuar a receção do novo produto de forma normal, sem esquecer a regularização da devolução associada. Importa ainda mencionar que as devoluções de MEP e artigos termolábeis devem ser executadas separadamente dos demais produtos, devido às suas peculiaridades já abordadas.(13, 15)

Relativamente a quebras, que é o mesmo dizer abate de existências, trata-se de uma atividade que permite dar baixa justificada de artigos pertencentes ao *stock* da Farmácia, cujo fim não foi a dispensa a um utente, como seria expectável. Tal é feito no caso de produtos destinados ao uso interno da Farmácia (utilização no GAP ou laboratório e matérias-primas para preparação de medicamentos manipulados), mas também devido a prazos de validade expirados, cujos pedidos de devolução não foram aceites pelos respetivos fornecedores. Num menu próprio do *software* Sifarma®, deve ser feito o registo dos alvos desta operação, através do preenchimento da designação do artigo; *stock* existente do mesmo; quantidade da qual se deseja fazer quebra; número de lote; prazo de validade; preços de custo e de venda; valor de IVA; e observações

pertinentes, como por exemplo, motivo da quebra.(14) Findo este procedimento, deve-se proceder à sua aprovação, conduzindo-se, deste modo, à emissão da respetiva listagem de quebra. Quando se trata de artigos que não tiveram uma aplicação, mas se encontram inutilizados, como é o caso das devoluções recusadas por prazo de validade ultrapassado, os produtos em causa devem ser encaminhados para destruição, operação esta a cargo de uma entidade externa especializada e autorizada para este efeito.(13, 15) Neste contexto, a Farmácia Sant'Ana trabalha com a Stericycle®, anteriormente conhecida como Ambimed®, no sentido acordar a recolha dos artigos destinados a este fim.

Tanto no caso de devoluções como de quebras, as operações em causa requerem a emissão de documentos válidos comprovativos das mesmas, como a guia de devolução gerada justificativa do transporte ou a listagem de quebra que legitima a ação. Atendendo a que as transações em causa envolvem baixa e abate de artigos pertencentes ao *stock* da Farmácia, o que origina a impossibilidade de comercialização dos mesmos e, conseqüentemente, perda de lucros, torna-se obrigatório efetuar a devida comunicação à Autoridade Tributária (AT), podendo esta enviar um colaborador para fiscalizar qualquer momento do processo, se assim o desejar.

4.2 Atendimento ao público

Tendo como ponto de partida a premissa de que o processo de atendimento ao público não se esgota no momento da cedência de medicamentos e outros produtos de saúde, constata-se tratar-se de uma atividade de elevada responsabilidade, muito mais complexa do que o simples ato de dispensa ou venda de artigos farmacêuticos a um utente que visita uma Farmácia. A dita atividade acarreta consigo, além de toda uma dimensão profissional, teórica e técnico-científica, uma componente pessoal, de comunicação e de missão, que requer uma aguçada capacidade de adaptação e encaixe por parte do profissional envolvido, de modo a que consiga levar a cabo uma intervenção de qualidade e ir ao encontro das necessidades que o utente apresenta. Mais do que falar de um profissional de saúde no geral, neste contexto, não fazia sequer sentido não direcionar as atenções para a profissão farmacêutica, aquela que é, por defeito ou por direito, reconhecida, desde os primórdios, como o especialista máximo do medicamento. Tal como definido pelo Código Deontológico da OF e pelo Estatuto da mesma entidade profissional aprovado pela Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro, o conceito de ato farmacêutico inclui, entre inúmeras outras, a atividade de dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, contudo, mais do que uma tarefa atribuída

legalmente, trata-se de um dever social para com a população que as Farmácias Comunitárias servem.(18, 19)

Desde cedo que, no meu percurso enquanto estagiária na Farmácia Sant'Ana, me foram transmitidos e incutidos os princípios pelos quais esta e todos os profissionais pertencentes ao quadro da mesma se pautam. Passam eles por conceitos como: profissionalismo, rigor, excelência, idoneidade, respeito, imparcialidade, humildade, transparência, foco, entrega, e proatividade, uma vez que só desta forma é possível prestar um atendimento de qualidade e referência ao público que recorre a espaço de saúde.

Pormenorizando o momento do atendimento ao público em si, verifica-se que um dos fatores com peso no tema, ainda que seja um parâmetro secundário, é o modo de apresentação do próprio profissional, na medida em que este deverá ter uma aparência cuidada e sóbria, transmitindo rigor e credibilidade, sem cair no excesso de formalidade, de tal forma que gere um ambiente de desconforto. Acrescentando, a própria forma como um utente é chamado e recebido ao balcão é, muitas vezes, determinante para o desenrolar do atendimento e, inclusivamente, para o desfecho que o mesmo pode ter. Só existe uma oportunidade para causar uma primeira impressão, daí que o modo como se realiza a abordagem inicial seja fulcral, devendo passar pela adoção de uma postura empática; um tom de voz sereno e afável, mas assertivo; uma saudação atenciosa, mas cuidada; um olhar frontal; um sorriso delicado (ainda que, atualmente, esta seja uma forma de cumprimento vedada pelas contingências da realidade pandémica que se vive); no fundo, todo o comportamento e a linguagem corporal aplicados e demonstrados neste momento. Cada atendimento deve ser ímpar e encarado como único que é, devendo-lhe ser reconhecida a devida importância e prestada a merecida atenção, de tal forma que, mesmo decorrido todo um dia de trabalho, a qualidade e dedicação colocadas no primeiro atendimento, sejam as mesmas com que o último é considerado. Deve saber-se ouvir e valorizar as informações fornecidas e as preocupações partilhadas, validando, selecionando, filtrando e escrutinando cada dado, sabendo conduzir e redirecionar da melhor forma o rumo do atendimento. De referir que a capacidade de adequar a postura adotada ao nível sociocultural do utente, ao comportamento que o mesmo adota e à receptividade que este demonstra é um dos lemes para uma intervenção de sucesso. Um outro elemento essencial é exatamente a forma de transmissão da informação, na medida em que um utente não deverá sair da Farmácia com dúvidas não esclarecidas ou com questões não respondidas, devendo-se ajustar a explicação dada a cada pessoa, bem como validar a compreensão da mesma, consolidando a informação verbal com a

cedência de informação escrita. Além disso, sempre que possível e adequado, deve ser solicitado um *feedback* futuro ao utente em relação à aplicação do aconselhamento prestado, dado que demonstra interesse pela situação e, acima de tudo, preocupação em poder fazer um acompanhamento do que motivou a visita à Farmácia. Para terminar, no caso particular da Farmácia Sant'Ana, estratégias de *marketing* vulgarmente disseminadas como *cross-selling* ou *up-selling* nunca são impostas como forma de objetivo aos seus colaboradores, tão somente pelo facto de o lema da Farmácia ser o utente, o seu interesse e o cuidado pela sua saúde. Exemplo disto, são casos, e não raras as vezes em que acontecem, em que uma intervenção correta passa exatamente por aconselhar medidas não farmacológicas em vez da compra de um produto, ou por tentar perceber se o utente não terá já o produto em questão em casa, ao invés de querer lucrar por qualquer meio. Sem sombra de dúvida que um utente e, neste caso concreto, um cliente satisfeito é a melhor estratégia de *marketing* de que uma empresa pode usufruir, no entanto, tal conquista requer um investimento nesse sentido dia após dia.

Os múltiplos ensinamentos supramencionados foram adquiridos, não só pela transmissão direta de normas e princípios implementados na Farmácia, como e, essencialmente, apreendidos através da observação do modo de trabalhar de todos os profissionais da Farmácia Sant'Ana e do esforço enquanto estagiária por seguir por seguir o mesmo caminho. Apesar dos procedimentos orientadores serem comuns, cada elemento da equipa apresenta o seu registo característico de agir, sendo-lhe concedida liberdade para explorar diferentes metodologias, consoante o que considera ser mais apropriado, sem nunca descurar os fundamentos que são pedra basilar deste espaço de saúde.

4.2.1 Interação farmacêutico-utente-medicamento

Um atendimento em Farmácia Comunitária, de forma geral, assenta numa interação recíproca entre três variáveis distintas: o farmacêutico, o utente e o medicamento.

Da relação acima mencionada, o membro que detém maior responsabilidade é, sem margem para dúvida, o farmacêutico, uma vez que este, enquanto profissional, tem de apresentar domínio simultâneo sobre os equipamentos e recursos informáticos de que dispõe, sobre a componente técnico-científica dos produtos de saúde presentes na Farmácia e ainda sobre a dimensão comunicativa, de forma a poder assegurar a prestação de um serviço eficaz e de qualidade.

Além da tríade farmacêutico-medicamento-utente referida, acresce um quarto elemento frequentemente envolvido e que assume um papel igualmente essencial: o médico prescritor. Cada vez mais se tem assistido a uma mudança de paradigma baseada no interprofissionalismo, na formação de equipas multidisciplinares e no abandono de divergências entre classes profissionais, de forma a otimizar os meios disponíveis e a melhorar a assistência de saúde especializada oferecida à população. Um exemplo palpável desta relação de complementaridade que se estabelece entre as áreas farmacêutica e médica é o contacto direto que ocorre entre os referidos profissionais, com vista ao esclarecimento de dúvidas inerentes à terapêutica de um doente, a prescrições médicas ou mesmo a questões pontuais, ou à resolução de problemas emergentes. Neste sentido, enquanto estagiária da Farmácia Sant'Ana pude, de facto, notar a importância dessa entajuda e colaboração complementar entre profissionais de diferentes áreas de formação, valorizada, inclusivamente pela inclusão do próprio doente na gestão da sua saúde. A título de exemplo, é possível destacar duas situações vividas durante o período de estágio que ilustram a importância da relação farmacêutico-medicamento-utente-médico, atendendo aos ganhos em saúde obtidos. O primeiro caso diz respeito a um erro de medicação originado pela alteração da forma de libertação prescrita. Aquando da receção de uma receita médica referente a um antipsicótico em comprimidos de libertação prolongada, constatei que o modo de administração indicado pelo médico passava pela divisão de um comprimido e toma de uma metade do mesmo. Inquiri o utente quanto ao facto de se tratar ou não de medicação habitual e sobre a forma como a toma era normalmente feita. O mesmo elucidou-me que, apenas por uma questão de número de comprimidos por embalagem, o médico tinha alterado a prescrição face às anteriores, passando para o dobro da dosagem que costumava fazer, daí a indicação da toma de metade para manter o regime farmacoterapêutico. Atendendo à impossibilidade de tal ser feito ao considerar princípios básicos de formulação galénica, expliquei a situação ao utente, tendo-se este mostrado bastante compreensivo e esclarecido. Dada a justificação para alteração da medicação e devido ao facto de a Farmácia apresentar histórico de cedência do fármaco anterior, visto ser um utente habitual, procedi à dispensa do medicamento que o utente tomava até então em regime de urgência, sinalizando a ocorrência. Antes do término do atendimento, certifiquei-me de que a informação dada tinha sido corretamente compreendida e solicitei ao utente que entrasse em contacto com o seu médico e explicasse o sucedido, de forma a que o mesmo pudesse retificar a prescrição e assim satisfazer a necessidade que motivou a alteração em causa. O próximo exemplo apresentado aborda a dispensa de um dispositivo de inalação de pó seco, cujo fármaco se apresenta na forma de uma cápsula. Ao longo do atendimento apercebi-me de que se

tratava de uma medicação nova e nunca antes tomada e que, aquando da prescrição da mesma, não lhe teria sido explicada a técnica inalatória que deveria fazer, de tal forma que acreditava que a cápsula era destinada a ser tomada oralmente, engolida com água. Após a explicação pormenorizada do procedimento, a utente mostrou-se devidamente elucidada e confiante com o novo regime que iria iniciar. Neste contexto, importa salvaguardar que a apresentação dos exemplos anteriores não tem como objetivo denegrir ou enaltecer uma profissão em detrimento de outra. Trata-se sim de situações concretas e reais experienciadas durante o período de estágio, ilustrativas da necessidade de existência de equipas multidisciplinares coesas e da importância da complementaridade do seu trabalho. Qualquer pessoa se encontra sujeita a falhas e os profissionais de saúde não são exceção, sendo que, muitos dos erros cometidos são derivados da escassez de tempo de qualidade para prestar a cada utente, o que corrobora ainda mais a relevância da presença de diferentes especialistas em várias frentes.

Antes de terminar, salientar ainda que a prestação de um serviço de qualidade e a mitigação da ocorrência de erros associados passa pela utilização de ferramentas acrescidas no sentido de melhorar o atendimento que é feito e, em particular, ceder informação fidedigna e perceptível em diferentes momentos e formatos. A informação relevante em atendimento ao público diz respeito a diversas dimensões: posologia; duração do tratamento; modo de administração; condições de conservação; precauções de utilização; IM, interações com alimentos ou outras; RAM expectáveis; e forma correta de reencaminhamento de produtos de saúde fora de uso. No caso concreto do regime posológico, a Farmácia Sant'Ana implementou a aplicação de etiquetas de posologia, emitidas informaticamente aquando da dispensa de artigos farmacêuticos, personalizadas e contendo dados como: identificação da Farmácia; data; identificação do produto; nome do utente; posologia e duração do tratamento; e precauções de utilização.(20) Apesar de singelo, consiste num método que permite que o utente leve consigo informação escrita e individualizada por embalagem, aumentando a compreensão da mesma e, sobretudo, eliminando um forte problema ainda atual – a dificuldade de interpretação de manuscritos. Além das etiquetas posológicas referidas, existe ainda a possibilidade de fazer uso de pictogramas contendo o mesmo tipo de informação, aplicados, por exemplo, em casos de analfabetismo. Através destas ferramentas, surge uma forma de potenciar o uso correto dos medicamentos e incrementar a adesão à terapêutica, bem como a autonomia que o utente tem na gestão da sua saúde, acrescentando a vantagem de poder colmatar alguma eventual falha ocorrida no momento do atendimento.

4.2.2 Farmacovigilância

Segundo a autoridade máxima do medicamento e outros produtos de saúde em Portugal, INFARMED, I.P., farmacovigilância é a designação dada à “ciência e conjunto de atividades relacionados com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos indesejáveis (ou reações adversas) ou qualquer outro problema de segurança relacionado a medicamentos, visando melhorar a segurança dos medicamentos, em defesa do utente e da Saúde Pública.”(2, 12) Neste sentido, importa esclarecer um conceito-chave mencionado na definição acima citada: efeito indesejável, mais vulgarmente conhecido como RAM ou efeito secundário, tendo-se convencionado que é um termo que diz respeito a uma resposta nociva e não intencional a um ou mais medicamentos, devendo, por isso, ser alvo de um estreito controlo e avaliação.

Previamente à comercialização de medicamentos, os mesmos são sujeitos a ensaios clínicos (EC), que é o mesmo dizer estudos experimentais intensivos que investigam a segurança, eficácia e qualidade dos referidos produtos de saúde. Apesar dos estudos minuciosos e prolongados que são efetuados, de forma a autorizar no mercado apenas a presença de medicamentos seguros, existem ainda RAM não detetadas em nenhuma das fases de EC decorridas. Tal acontece devido ao seu aparecimento tardio ou por se tratar de efeitos raros, apenas descobertos ou identificados aquando da utilização generalizada dos fármacos pela população e ao longo do tempo. Este facto põe assim a descoberto a necessidade de sinalização dessas suspeitas de RAM para posterior análise especializada, que pode ser feita através de um portal *online* específico do INFARMED, I.P. (Portal RAM), de fácil acesso a qualquer utente ou profissional de saúde. Alternativamente a este meio de notificação de RAM, existe ainda a possibilidade de comunicação das mesmas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF), através do preenchimento de um formulário próprio disponibilizado pela referida autoridade, ou por contacto direto com qualquer Unidade Regional de Farmacovigilância (URF). Em Portugal, existem nove URF que compõem o SNF, distribuídas uniformemente pelo território nacional: Porto, Guimarães, Coimbra, Covilhã, Lisboa, Évora, Faro, Ponta Delgada (Açores) e Funchal (Madeira).

Uma vez que a competência do INFARMED, I.P. não se cinge a medicamentos e que a ocorrência de incidentes derivados da utilização de DM é também uma realidade, esta vertente é igualmente acompanhada pela mesma entidade. A situação em causa pode ser notificada ao Sistema Nacional de Vigilância de Dispositivos Médicos (SNVDM), via Portal Reporte, através do preenchimento de um formulário próprio disponibilizado para o efeito ou ainda por contacto direto.(21)

Apesar da imposição legal do dever de farmacovigilância, ao abrigo do Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, as Farmácias Comunitárias encontram-se intrínseca e continuamente associadas a esta atividade ao efetuarem o seguimento diário dos seus utentes.(2) O fim último deste acompanhamento de proximidade dirigido para a identificação, quantificação, apreciação e prevenção do risco do uso de medicamentos, permite recolher dados vitais de forma a assegurar uma monitorização eficaz da segurança dos medicamentos comercializados, detetar RAM ainda não descritas, conhecer melhor outras já detetadas, definir e implementar medidas de minimização do seu potencial de ocorrência e avaliar possíveis alterações da relação benefício-risco intrínseca a estes artigos farmacêuticos.

4.2.3 Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde

A dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde, tal como já mencionado, consiste numa atividade complexa e de elevada responsabilidade, sendo regida por diretrizes universais bastante específicas.(15, 22)

É imprescindível que tal aconteça na tentativa de assegurar que o ato de cedência de artigos farmacêuticos em si ocorra sem equívocos ou lapsos, sem olvidar a promoção do uso correto dos mesmos por parte do utente, minorando a probabilidade de ocorrência de problemas associados à sua própria utilização, dado o risco inerente. Trata-se assim de um compromisso permanentemente em vigor, independentemente do produto de saúde em causa.

4.2.3.1 Dispensa de medicamentos

Com base na definição de medicamento apresentada no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, e já citada anteriormente no presente relatório, este artigo farmacêutico pode ser dividido em MSRM e MNSRM, distinguidos pelo cumprimento ou não, respetivamente, de um dos seguintes critérios: constituição de um risco para a saúde do doente, de forma direta ou indireta, mesmo quando utilizados para o fim preconizado, mas na ausência de vigilância médica; constituição de um risco, de forma direta ou indireta, para a saúde do doente, quando utilizados em quantidade ou frequência diferentes das indicadas; a sua formulação inclua substâncias, ou preparações à base dessas substâncias, cuja ação farmacológica ou RAM exijam atenção especializada; ou ainda que sua via de administração seja a parentérica.(12)

4.2.3.1.1 Medicamentos sujeitos a receita médica

O processo de dispensa de MSRM ao público expõe contornos mais rígidos e particulares, dado o risco acrescido que os medicamentos em questão representam.

Antes de mais, importa explicitar que esta classificação de medicamentos pode ainda ser subdividida em: medicamentos de receita médica renovável; medicamentos de receita médica especial; e medicamentos de receita médica restrita, cuja utilização se encontra reservada a situações específicas.(12, 23) Pormenorizando, os medicamentos elegíveis para a prescrição sob a forma de receita médica renovável têm de se destinar a determinadas doenças ou tratamentos prolongados, podendo ser adquiridos mais do que uma vez, sem necessidade de uma nova prescrição, desde que seja garantida a segurança aquando da sua utilização. Quanto à segunda situação (medicamentos de receita médica especial), esta é aplicada desde que o medicamento em causa respeite uma das seguintes condições: o fármaco seja classificado como MEP; em caso de utilização irregular, possa conduzir a riscos de abuso medicamentoso, toxicod dependência ou ser redirecionado para fins ilegais; ou ainda se a sua composição incluir alguma substância recente ou com propriedades específicas que possa dar origem a algum dos desvios mencionados no ponto anterior. Por fim, relativamente a medicamentos de receita médica restrita, desde que os produtos de saúde cumpram um dos seguintes critérios, podem ser prescritos por esta via: se destinem a uso exclusivo hospitalar; estejam indicados para patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar ou equivalente, ainda que a sua administração e o seguimento dos doentes possa ser levado a cabo externamente aos locais referidos; ou ainda que a sua utilização possa desencadear RAM muito graves que requer uma vigilância acrescida durante o período de tratamento, ainda que o tratamento destes doentes decorra em regime de ambulatório.

Terminada a explanação da classificação de MSRM em função dos respetivos tipos de receitas médicas, segue-se a abordagem direcionada para os formatos de prescrições existentes.(23) Atualmente, encontram-se em vigor três modos de prescrição, o que origina três apresentações distintas e, conseqüentemente, processamentos diferentes das mesmas: receita manual; receita eletrónica materializada e receita eletrónica desmaterializada, vulgarmente denominada por receita sem papel (RSP). A primeira (receita manual) encontra-se numa fase progressiva de redução da sua utilização, com vista à completa extinção da mesma, por forma a alcançar a total desmaterialização e informatização da prescrição, sendo, por esse motivo, apenas aplicada quando presente uma das seguintes exceções legalmente corroboradas: falência informática; comprovada e validada inadaptação do prescriptor; prescrição no domicílio; e até 40 receitas por mês.

Comum a qualquer receita médica é sim o modo de atuação perante a sua chegada à Farmácia.(15, 22-24) Sequencialmente, a prescrição é rececionada, sujeita à

confirmação da sua autenticidade, lida, interpretada e validada por um profissional capacitado para o efeito. A etapa de validação consiste em comprovar que todas as “Normas relativas à prescrição de medicamentos e outros produtos de saúde” foram cumpridas, de tal forma que a dispensa dos produtos contidos na receita médica possa ocorrer conforme adequado e, se aplicável, as respetivas comparticipações acionadas.(23) Seguidamente, procede-se a uma análise farmacoterapêutica da prescrição, direcionando as atenções para o medicamento prescrito, assim como para a sua dosagem, forma farmacêutica, posologia e duração do tratamento; sem negligenciar a identificação do utente e a correspondência entre a situação clínica que se procura resolver ou controlar e o regime terapêutico prescrito.

4.2.3.1.1.1 Regimes de comparticipação

Existem medicamentos que, em determinadas circunstâncias, poderão ser abrangidos por regimes de comparticipação por parte do Serviço Nacional de Saúde (SNS) ou de outra entidade responsável, de tal modo que o encargo suportado pelo utente com a sua terapêutica seja diminuído e passe a ser repartido por ou atribuído a outros organismos. As referidas entidades, que não o SNS, consistem em subsistemas de saúde que atribuem comparticipações acrescidas aos seus associados, com base em protocolos estabelecidos com associações de Farmácias, permitindo, assim, a aplicação de outros regimes de complementaridade, desde que o utente possua um cartão identificativo do seu caráter de beneficiário e o apresente na Farmácia ao adquirir os seus medicamentos. Seguem-se alguns exemplos de planos de comparticipação observados durante o período de estágio: “O1 – SNS”; “11 – Sindicato dos Bancários do Centro”; “46 – Migrantes”; “48 – Pensionistas”; “AA – Sãvida Medicina Apoiada, S.A.”; “BV – Sindicato da Banca, Seguros e Tecnologias”; “DS – Diabetes”; “FM – Fidelidade-Companhia de Seguros, S.A.”; “LA – Pensionistas da Indústria dos Lanifícios”; “O1 – SNS – Sindicato Nacional dos Quadros e Técnicos Bancários”, etc.

Atualmente, encontram-se em vigor dois regimes segundo os quais a comparticipação de medicamentos pode ocorrer: o regime geral e o regime especial. O primeiro diz respeito a uma ajuda de custo inteiramente a cargo do SNS, sendo a percentagem da mesma atribuída consoante o escalão no qual o medicamento em questão se insere. Por sua vez, os referidos escalões são definidos com base na classificação farmacoterapêutica ou classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS) dos produtos em questão, de tal forma que o escalão A detém uma comparticipação de 90 %, o B de 69 %, o escalão C no valor de 37 % e, por fim, o escalão D em 15 %, segundo a Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho.(25, 26) No que concerne ao regime especial de comparticipação, este abrange

uma franja muito particular de casos, uma vez que é dirigido a beneficiários específicos ou a determinadas patologias ou grupos de utentes, sendo a percentagem de custo assumida pelos organismos de comparticipação variável, tal como consta no Anexo 3.1.(27) Neste sentido, relativamente aos beneficiários, a comparticipação atribuída a medicamentos incluídos no escalão A é acrescida de 5 % e, para os restantes, de 15 % para utentes pensionistas consoante o seu rendimento total anual.(27) Sem prejuízo da premissa anterior, para os medicamentos cujo PVP não seja superior ao quinto preço mais baixo do grupo homogéneo² em que os mesmos se encontram inseridos, a comparticipação feita pelo SNS adquire o valor de 95 %, independentemente do escalão em causa.(27) Por seu turno, quanto às patologias consideradas neste âmbito, trata-se de casos que têm de se encontrar devidamente validados e, inclusivamente, ser contemplados pelo próprio médico especialista prescriptor ao fazer a menção do diploma legal na própria receita ao abrigo do qual a situação em causa é autorizada. Os portadores das seguintes doenças ou condições – polineuropatia amiloidótica familiar (PAF), conhecida como paramiloidose ou doença dos pezinhos, lúpus, hemofilia, hemoglobinopatias, doença de alzheimer, psicose maníaco-depressiva, doença inflamatória intestinal (DII), artrite reumatoide (AR), espondilite anquilosante (EA), dor oncológica moderada a forte, procriação medicamente assistida, psoríase e ictiose – podem, assim, usufruir desta forma de comparticipação.(29)

Antes de terminar a presente secção, importa fazer uma referência à própria realidade em que a Farmácia Sant’Ana se insere. Este espaço de saúde encontra-se instalado na cidade da Covilhã, uma cidade fortemente dominada por indústrias de lanifícios durante o século XX, albergando, por isso, na altura, muitos trabalhadores que, atualmente, correspondem a uma fatia considerável dos idosos do município e, conseqüentemente, dos utentes que, habitualmente, adquirem os seus medicamentos nesta Farmácia. Assim sendo, constata-se que o plano de comparticipação criado neste contexto em particular representa uma porção apreciável dos regimes de comparticipação ativados na Farmácia através das prescrições médicas trazidas pelos utentes. De referir que este plano diz respeito a uma transição de 100% dos encargos tidos por parte do utente com MSRM comparticipados para o SNS, tendo-se refletido numa mais-valia para a população abrangida pelo mesmo.

² Com base no Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, grupo homogéneo é definido como “o conjunto de medicamentos com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas, dosagem e via de administração, com a mesma forma farmacêutica ou com formas farmacêuticas equivalentes, no qual se inclua pelo menos um medicamento genérico existente no mercado, podendo ainda integrar o mesmo grupo homogéneo os medicamentos que, embora não cumprindo aqueles critérios, integrem o mesmo grupo ou subgrupo farmacoterapêutico e sejam considerados equivalentes terapêuticos dos demais medicamentos que daquele grupo fazem parte”.(28)

4.2.3.1.1.2 Venda suspensa

A venda suspensa de MSRM consiste numa forma alternativa de efetuar a dispensa dos artigos em questão na ausência de uma prescrição médica válida e em regime de urgência, isto é, num momento em que a falha de administração de um fármaco pode conduzir a uma situação de risco para o utente. Trata-se de uma dispensa de carácter excecional que requer uma avaliação rigorosa e cautelosa tanto da situação em causa, como do próprio doente e ainda do seu historial clínico, sendo este último passo facilitado no caso de o utente apresentar ficha de utente na Farmácia ou ter consigo alguma receita médica antiga ou comprovativo de que realiza a terapêutica solicitada mediante indicação médica. A par desta operação de venda suspensa, é efetuado o preenchimento de um impresso criado pela Farmácia Sant'Ana, onde consta informação relevante que esclarece e sustenta a cedência realizada: nome e idade do utente; data e número da venda; designação do medicamento dispensado; número de lote; prazo de validade; justificação da dispensa neste âmbito (tratamento continuado, tratamento médico via telefone ou outra, acrescentando-se, sempre que possível, exemplos de atendimentos anteriores realizados na Farmácia com dispensa do medicamento em questão através de uma receita médica); assinatura do operador e respetivo título profissional. Posteriormente, cabe à DT da Farmácia efetuar uma análise dos impressos preenchidos e avaliar e validar a ocorrência da dispensa de MSRM nas referidas condições. Importa referir que o registo desta venda excecional fica gravado informaticamente, o que possibilita a regularização futura da situação por parte do utente quando o mesmo se fizer acompanhar de uma receita médica válida, onde conste o medicamento cedido, e assim poder ter acesso à comparticipação inerente, se a mesma existir.

Segundo o Código Deontológico da OF, “a primeira e principal responsabilidade do farmacêutico é para com a saúde e o bem-estar do doente e do cidadão em geral, devendo pôr o bem dos indivíduos à frente dos seus interesses pessoais ou comerciais e promover o direito de acesso a um tratamento com qualidade, eficácia e segurança.”(18) Além disso, “sempre que haja perigo iminente para a saúde ou vida de quaisquer indivíduos e face à impossibilidade de prestação de socorros imediatos, o farmacêutico deve prestar assistência no âmbito dos seus conhecimentos.”(18) Tais premissas constantes no documento orientador da profissão farmacêutica alertam não só para a questão da obrigação legal a que o profissional se encontra sujeito como, e acima de tudo, para o dever ético e social que detém enquanto agente de saúde, devendo, para tal, fazer uso de todos os recursos de que dispõe ao seu alcance.

4.2.3.1.1.3 Importação de medicamentos

Em virtude do dever de dispensa de medicamentos ao utente a que as Farmácias Comunitárias se encontram subjugadas segundo o disposto no Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, existe a possibilidade de importação de medicamentos neste contexto.(2) Esta forma de aquisição de medicamentos pode surgir como fruto da ausência ou interrupção temporária ou permanente da comercialização de determinados fármacos em Portugal que, tratando-se de moléculas reconhecidamente imprescindíveis para o tratamento ou controlo de certas patologias, têm de ser adquiridas de forma a salvaguardar o interesse máximo do doente e uma adequada prestação de cuidados de saúde ao mesmo.(30)

Previamente à instauração da solicitação de importação, sempre que se detete algum problema de abastecimento do mercado de um determinado medicamento, o INFARMED, I.P. atua no sentido de mobilizar todos os esforços para a resolução da questão, tanto junto dos laboratórios farmacêuticos nacionais, como por dirigir buscas para possíveis alternativas que garantam ao doente a continuidade no acesso à sua terapêutica, com o fim último de tornar desprezável o impacto da situação na saúde e segurança do mesmo.(30)

O processo em causa, legitimado pela própria autoridade nacional do medicamento, é denominado como acesso de medicamentos por autorização de utilização especial (AUE) e, tratando-se de um regime excepcional, foi pensado para situações em que se verifique, cumulativamente, as seguintes premissas: destinar-se a um doente específico, de acordo com prescrição médica; inexistência de um substituto válido em Portugal, que é o mesmo dizer, de um medicamento que apresente idêntica composição de substância(s) ativa(s) e forma farmacêutica aprovado, salvo se não estiver a ser comercializado; destinar-se a uma indicação terapêutica para a qual não exista alternativa no país; e ser adquirido ao abrigo de registo num país autorizado da União Europeia (UE), desde de que a classificação quanto à dispensa em Portugal seja compatível com a sua cedência em Farmácia Comunitária e cuja prescrição ou dispensa não colida com a legislação portuguesa em vigor, devendo, por esse motivo, a receita médica cumprir todas as exigências legais e regulamentares inerentes.(30)

Além da reunião das condições enunciadas para abertura e autorização do processo, os próprios documentos envolvidos que sustentam a instauração do pedido devem obedecer às seguintes normas: a receita médica deve ser limitada no tempo, isto é, especificar a quantidade de embalagens a adquirir, que deverá ser compatível com o regime terapêutico e com a duração do tratamento prevista, sem nunca ultrapassar a

quantidade necessária para seis meses; e a prescrição médica deve ser acompanhada de uma justificação clínica do prescriptor, onde se indique o diagnóstico, a imprescindibilidade do tratamento em causa e que o medicamento prescrito se destina a uma indicação sem similar disponível nem alternativa terapêutica em Portugal.(30) Além dos documentos supramencionados, também a fatura de compra do medicamento ao fornecedor, a fatura da venda do mesmo ao utente e a notificação do INFARMED, I.P. conforme autoriza a importação devem ser arquivados na Farmácia durante um período de três anos. Anexa à notificação de permissão de aquisição por AUE, surge também a lista referente aos laboratórios e respetivos países em que tal compra pode ser concretizada. Relativamente ao PVP praticado, as Farmácias Comunitárias não se encontram autorizadas a obter qualquer lucro com a venda do medicamento importado, uma vez que o preço destes medicamentos para o doente é exclusivamente calculado com base no preço de custo para a Farmácia, incluindo despesas administrativas relativas ao processo de aquisição.

No caso de cada Farmácia se responsabilizar por todo o processo de forma individual, o mesmo tornar-se-ia excessivamente burocrático e moroso, pelo que existe um representante no país, atualmente o distribuidor por grosso Alliance Healthcare™, que centraliza todos os pedidos de AUE das Farmácias Comunitárias a nível nacional e efetua a importação, conseguindo negociar e obter condições de compra mais favoráveis.

Durante o período de estágio na Farmácia Sant'Ana não tive oportunidade de presenciar nenhum caso associado ao descrito. No entanto, foi-me dado a conhecer os contornos de todo o processo e exemplos concretos já experienciados na Farmácia, nomeadamente, a importação de determinadas apresentações dos seguintes princípios ativos: cianocobalamina, colestiramina, hidrocortisona e pilocarpina.

4.2.3.1.2 Medicamentos não sujeitos a receita médica

MNSRM são todos aqueles que não satisfazem as condições mencionadas anteriormente que determinam a sua categorização como MSRM, o que não os iliba de uma utilização racional, consciente e responsável, além de serem igualmente alvo de monitorização e seguimento profissional e especializado, dado que também apresentam uma relação benefício-risco, pelo que não se encontram isentos de provocar RAM.

A venda deste tipo de produtos de saúde não carece da apresentação de uma prescrição médica, sendo, por isso, vulgarmente conhecidos como medicamentos de venda livre. A inexistência desta necessidade conduz ainda ao facto de não serem medicamentos

comparticipáveis, com exceção de casos específicos previstos legalmente no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.(12)

Uma outra diferença comparativamente a MSRM é a possibilidade de serem alvo de publicidade e poderem encontrar-se expostos ao público, acrescentando ainda que a sua venda não é exclusiva de Farmácias Comunitárias, como talvez fosse esperado, podendo ser efetuada noutros locais – locais de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (LVMNSRM) – desde que autorizados pelo INFARMED, I.P. Exceção à regra são os medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em Farmácia (MNSRM-EF), uma subcategoria de MNSRM que, apesar de vendidos sem que o utente se faça acompanhar de uma prescrição médica, a sua dispensa encontra-se subjugada a um acompanhamento farmacêutico e à aplicação de protocolos próprios de dispensa exclusiva em Farmácia. De referir que a sua classificação está dependente de um requerimento para atribuição da mesma ou alteração da categoria de MSRM para MNSRM-EF, solicitado pelo titular de AIM do medicamento ou pelo próprio INFARMED, I.P., desde que a DCI do MSRM esteja presente na lista apresentada no Anexo 3.2 e este cumpra as condições previstas nos protocolos de dispensa dos MNSRM-EF.(31, 32)

De forma global, tipicamente, os MNSRM são adquiridos no âmbito da automedicação, isto é, por solicitação do próprio utente, ou, por outro lado, mediante indicação e aconselhamento farmacêutico, que é o mesmo dizer, através de uma avaliação especializada da situação que motivou a visita à Farmácia. Antes de prosseguir, importa esclarecer o próprio conceito de automedicação – segundo a OMS, consiste no uso de medicamentos com a intenção de tratar afeções ou sintomas autodiagnosticados ou, alternativamente, na utilização de fármacos de forma periódica ou continuada que foram prescritos para situações crónicas, sendo contemplado nesta ideia o uso de ervas com intuítos terapêuticos, a reutilização de medicamentos prescritos anteriormente, ou ainda a aquisição e toma de fármacos sem orientação médica.(33) Extremando a definição apresentada, o próprio ato de aconselhamento farmacêutico é incluído na conceção de automedicação, ainda que se trate de uma intervenção profissional com uma forte componente técnico-científica associada. Todavia, torna-se possível efetuar uma indicação de MNSRM segura, uma vez que a cedência dos referidos medicamentos apenas decorre mediante uma avaliação direcionada para a deteção de condições de saúde ou quadros sintomáticos menores, que não requeiram cuidados médicos e, por isso, resolúveis sem a implementação de terapêutica medicamentosa sujeita a receita médica. De referir que a análise farmacêutica é dirigida para a observação do próprio doente; do seu estado de saúde; do seu historial clínico, familiar e farmacoterapêutico;

das queixas apresentadas e da duração das mesmas e permite identificar casos que requeiram, efetivamente, referenciação médica. Não obstante, existem situações de consenso relativamente generalizado passíveis de automedicação, tal como consta no Anexo 3.3.(34)

Trata-se de uma prática cada vez mais presente na sociedade justificada, principalmente, pelo acesso mais facilitado aos próprios medicamentos e à informação por parte da população comum considerada, muitas vezes e infelizmente, leiga na matéria. Tal facto conduz ao risco acrescido da toma de medicamentos de forma indevida e indiscriminada, sem fundamentação fidedigna e supervisão adequada, por poder mascarar sintomas merecedores de avaliação clínica, atrasar e dificultar eventuais diagnósticos e minorar as hipóteses de resolução das situações em causa. Neste sentido, cabe ao farmacêutico, enquanto profissional de saúde e agente de saúde pública com um privilegiado lugar de proximidade com os utentes, permanecer na linha da frente no combate à desinformação e à utilização incorreta de fármacos, incrementando, deste modo, os ganhos em saúde da população em geral.

4.2.3.1.3 Exemplos particulares

Antes de finalizar a secção referente à dispensa de medicamentos, são dignas de destaque duas particularidades neste âmbito com as quais tive oportunidade de contactar durante o meu estágio na Farmácia Sant'Ana.

A primeira diz respeito a uma forma de serviço complementar prestado aos utentes da Farmácia que sofrem de determinadas patologias que os obriga a ser seguidos noutros centros hospitalares que não o da sua área de residência (CHUCB, E.P.E.). Tratando-se de terapêuticas exclusivamente cedidas em regime hospitalar, os doentes são forçados a deslocar-se a outros locais do país para efetuarem o levantamento das mesmas. Em alternativa e atendendo à grave situação de saúde pública que hoje em dia se vive, a Farmácia Sant'Ana estabeleceu acordos com alguns centros hospitalares de forma a operar como intermediário em regime de proximidade e possibilitar a aquisição de determinados fármacos por parte dos doentes na Farmácia. Todo o procedimento associado tem por base normas concretas definidas entre os espaços de saúde envolvidos e que regulam cada ponto do circuito dos medicamentos, o que contempla a sua receção, conferência, armazenamento e, por fim, a dispensa ao utente. Inerente a este último momento, decorre um registo específico no próprio *software* Sifarma® (Sifarma® Clínico) e é feita a comunicação da dispensa efetuada dentro da normalidade e de alguma informação relevante recolhida no momento do atendimento ao centro

hospitalar em causa, o que permite manter o seguimento farmacoterapêutico destes doentes e das suas patologias.

O outro exemplo alvo de destaque encontra-se relacionado com o processo de vacinação contra a gripe decorrido na Farmácia e com o qual puder ter algum contacto relativamente ao que diz respeito ao mesmo ponto supramencionado – o Sifarma® Clínico. Este separador do próprio *software* com que a Farmácia trabalha funciona como uma plataforma integrada de gestão de dados clínicos, ao permitir a partilha autorizada de informação entre Farmácias e outras unidades de saúde, como centros de saúde ou centros hospitalares. Tal ferramenta possibilita a disponibilização de informação clínica do utente mais atualizada aos profissionais de saúde, o que permite adequar os cuidados prestados e a resposta dada, independentemente do local de saúde ao qual este se dirija e do momento em que o faz.

4.2.3.2 Dispensa de outros produtos de saúde

A gama de artigos disponíveis numa Farmácia Comunitária não se esgota na vertente medicamentosa, inclui sim todo um conjunto de outros produtos de saúde, como produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene; produtos dietéticos; suplementos alimentares; MUV; e DM, o que permite dar resposta a uma maior variedade de condições de saúde e ir ao encontro da incessante busca da população pela promoção do seu bem-estar e cuidado pessoal.(15, 22, 24)

Esta realidade atual consiste também numa dimensão em constante transformação, pelo que se revela imperioso que as equipas das Farmácias complementem a sua formação e se capacitem no sentido de assegurarem os serviços de qualidade que prestam diariamente e honrarem o estatuto de referência que têm entre os utentes.

4.2.3.2.1 Produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene

Segundo o Decreto-Lei n.º113/2010 de 21 de outubro, um produto cosmético é entendido como “qualquer substância ou mistura 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.”(35)

À semelhança dos medicamentos, também este tipo de produtos de saúde é sujeito a regulamentação por parte do INFARMED, I.P., debruçando-se esta entidade sobre

questões de produção, apresentação, rotulagem, colocação no mercado, publicidade, entre outras, inerentes à comercialização e utilização estes artigos.(36)

Apesar de permanecerem dúvidas acerca da classificação destes produtos, devido à sua formulação, local de aplicação, apresentação ou modo de atuação – os designados “produtos fronteira” – existe um consenso e respetiva divulgação quanto às substâncias ou conjunto destas que não podem, de todo, ser incluídas na composição dos produtos cosméticos ou cuja inclusão na formulação dos mesmos não se encontra autorizada fora dos limites restritivos e condições estabelecidas legalmente, de modo a assegurar o cumprimento de requisitos de qualidade e garantir uma utilização segura.(36)

A procura por este tipo de artigos pela população tem sido crescente, dada a sua promoção e uso fortemente disseminados, uma vez que, muitas vezes, são produtos que complementam terapêuticas medicamentosas e, por outro lado, permitem responder a inúmeras condições e necessidades de cuidado do corpo. Não obstante da procura, é também a oferta disponível, sendo esta cada vez mais vasta e diversificada, o que conduz ao desafio de capacitação das equipas de profissionais, de forma a que se encontrem aptas a prestar aconselhamento especializado aos utentes que visitam as Farmácias Comunitárias com a intenção de adquirir estes produtos. Assim sendo, a realização de formações pelas próprias marcas e laboratórios fabricantes revela ser uma mais-valia, no sentido da atualização do conhecimento e obtenção de competências na área, fator este bastante presente na realidade da Farmácia Sant’Ana.

Tal como mencionado anteriormente aquando da descrição do espaço físico interno da Farmácia, o alargado leque de produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene de que a mesma dispõe, apresenta-se exposto sob a forma de categorias e condições de saúde, à disposição e livre acesso dos utentes, o que lhes permite deter uma elevada autonomia na análise e escolha dos artigos. Além de se tratar de uma vasta gama, a Farmácia Sant’Ana conta ainda com o peso de marcas de renome e referência na matéria, muito valorizadas pelo público (A-Derma®, Aveeno®, Avène®, Barral®, Bioderma®, Bio-Oil®, Caudalie®, Ducray®, Eucerin®, Filorga®, Klorane®, La Roche-Posay®, Lierac®, Medela®, Mustela®, Neutrogena®, Nuxe®, Phyto®, Piz Buin®, Roger & Gallet®, Uriage® e Vichy®). A menção deste facto faz a ponte para a importância destes produtos na gestão da Farmácia, uma vez que representam uma grande fatia em termos de faturação e, conseqüentemente, da rentabilidade económica e financeira deste espaço.

Apesar de considerados particularmente inócuos, a utilização destes artigos farmacêuticos não deve ser negligenciada, sendo, por isso, a intervenção farmacêutica uma mais-valia

para o utente. Esta traduz-se no despiste entre situações passíveis de correção por aplicação de um artigo desta natureza de casos mais graves que exijam atenção médica, no próprio aconselhamento, fazendo uso de linhas de orientação terapêutica, na instrução quanto à sua utilização, ou ainda no seguimento feito a par do tempo de aplicação.(15)

4.2.3.2.2 Produtos dietéticos para alimentação especial

Com base no Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, “os géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial são aqueles que, devido à sua composição especial ou a processos especiais de fabrico, se distinguem claramente dos alimentos de consumo corrente, mostrando-se adequados às necessidades nutricionais especiais de determinadas categorias de pessoas.”(37)

Os grupos populacionais necessitados de regimes alimentares alternativos podem ser: indivíduos que detêm o seu processo de assimilação nutricional ou metabolismo alterados; pessoas cujo estado clínico ou fisiológico exija um regime alimentar controlado; ou ainda bebés ou crianças saudáveis.

Os produtos dietéticos para alimentação especial, apesar de, logicamente, não pertencerem à mesma esfera dos medicamentos e, por isso, não deterem o mesmo estatuto podem, igualmente, ser comparticipáveis e, inclusivamente, na sua totalidade, desde que constem da “Lista de Produtos Dietéticos com Caráter Terapêutico” disponibilizada pela DGS e a sua prescrição ocorra segundo as “Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde”.(38)

Os ditos produtos de saúde disponíveis na Farmácia Sant’Ana compreendem: produtos dietéticos destinados a fins medicinais específicos; produtos dietéticos para alimentação infantil; e ainda produtos dietéticos de restrição calórica para redução do peso. Os primeiros – produtos dietéticos destinados a fins medicinais específicos – encontram-se reservados “ (...) à alimentação exclusiva ou parcial de pacientes com capacidade limitada, diminuída ou alterada para ingerir, digerir, absorver, metabolizar ou excretar géneros alimentícios correntes ou alguns dos nutrientes neles contidos ou seus metabólicos, ou cujo estado de saúde determina necessidades nutricionais particulares que não géneros alimentícios destinados a uma alimentação especial ou por uma combinação de ambos.”, segundo o Decreto-lei n.º 216/2008, de 11 de novembro.(39) São exemplos ilustrativos dos mesmos os géneros alimentícios hiperproteicos ou hipercalóricos, cuja indicação é a de atuação como substituto ou complemento da alimentação normal ou, em casos mais severos, como único regime

alimentar. Os segundos – produtos dietéticos para alimentação infantil – englobam: fórmulas para lactentes; fórmulas de transição; alimentos transformados à base de cereais; e ainda alimentos para bebés para fins medicinais específicos, com base no Regulamento (UE) n.º 609/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de junho de 2013.(40) De referir que o mercado de alimentação infantil complementa o seu arsenal de produtos destinados a satisfazer os requisitos nutricionais destas faixas etárias através da criação de gamas específicas pensadas para fazer face a problemas concretos: fórmulas anticólicas, antidiarreicas, anti-obstipantes, anti-regurgitantes, hipoalergénicas, destinadas a bebés recém-nascidos prematuros e/ou de baixo peso, suplementadas com oligossacarídeos do leite humano e ácido docosahexaenóico, etc. Apesar destes artigos não serem de venda exclusiva em Farmácias e os fatores de lucro e competitividade não serem, por esse motivo, tão atrativos, a Farmácia Sant’Ana tem a preocupação de os incluir no seu *stock*, de forma a poder servir melhor a população que carece dos mesmos. Para terminar, quanto à terceira categoria – produtos dietéticos de restrição calórica para redução do peso – atendendo ao Decreto-Lei n.º 226/99 de 22 de junho, estes dizem respeito aos substitutos integrais da dieta ou apenas de refeições isoladas, consoante tenham sido pensados para tomarem o lugar de toda a dieta diária ou somente de uma ou mais refeições ao longo do dia.(41) Neste seguimento, importa ainda lembrar que a Farmácia Sant’Ana, dispõe do serviço de consulta de nutrição clínica, o que possibilita efetuar um acompanhamento mais especializado dos utentes neste âmbito.

Quanto às marcas que constituem o repertório de produtos dietéticos para alimentação especial presentes na Farmácia Sant’Ana destacam-se: Nutricia Fortimel®, Aptamil™, Nestlé Nan®, Novalac®, Nutribén® e Dieta EasySlim®.

4.2.3.2.3 Suplementos alimentares

Fitoterapia é a designação dada à ciência que se ocupa do estudo dos efeitos medicinais das plantas e da sua aplicação na prevenção ou tratamento de doenças.

À luz do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, entende-se por medicamento à base de plantas “qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias ativas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas”.(12)

Os suplementos alimentares são concebidos como “géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que

constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”, com base no Decreto-Lei n.º 136/2003 de 28 de junho.(42) Com base na própria definição apresentada, é de frisar que estes produtos não devem ser substitutos de um regime alimentar adequado, atuando sim como complemento da dieta normal, através do fornecimento acrescido de nutrientes e outros ingredientes, tais como “(...) vitaminas, minerais, aminoácidos, ácidos gordos essenciais, fibras e várias plantas e extratos de ervas.”, pelo que o seu consumo deve ser feito de forma ponderada e informada. Este facto põe a descoberto o desafio diário que este grupo de artigos farmacêuticos coloca aos profissionais das Farmácias Comunitárias, na medida em que, como produtos tipicamente naturais que são, os utentes que os tomam reconhecem-nos como completamente inofensivos, negligenciando e ignorando o seu potencial farmacológico e, acima de tudo, a possibilidade de interferência com a medicação que realizam e de produção de interações graves com a mesma. Revela-se assim essencial conhecer a fundamentação técnico-científica de base dos suplementos alimentares e o seu espectro de ação para poder estar apto a efetuar o seu aconselhamento e acompanhamento com eficácia e segurança, além da manutenção do estado de alerta para a sua inclusão na vida dos utentes e toma concomitante com fármacos.

Antes de terminar, importa ressaltar que apesar de, frequentemente, serem considerados produtos fronteira, pelo facto de deterem substâncias com efeitos farmacológicos na sua composição e pelas doses utilizadas, distinguem-se dos medicamentos, acima de tudo, pela sua finalidade, uma vez que está reservada a estes últimos a função curativa, de restabelecimento, correção ou modificação das funções fisiológicas. Além deste ponto, os dois produtos diferem ainda na entidade que os regulamenta, uma vez que os suplementos alimentares não se encontram a cargo do INFARMED, I.P., mas sim da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

No que concerne às marcas de suplementos alimentares existentes na Farmácia Sant’Ana, realçam-se Arkocápsulas® e Viterra®, ambas com âmbitos muito distintos, mas fortemente dirigidas a diversos tipos de problemas de saúde e faixas etárias, considerando as seguintes vertentes: fadiga e energia, circulação, metabolismo, peso corporal, digestão, articulações e ossos, conforto urinário, sono e *stress*, sistema

imunitário e memória (Arkocápsulas[®]) e gamas para criança, adulto e maiores de 55 anos de idade (Viterra[®]).

4.2.3.2.4 Medicamentos de uso veterinário

Tendo como ponto de partida o Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho, MUV é a designação dada a qualquer medicamento destinado a ser aplicado em animais.(43)

Trata-se de uma vertente do leque de produtos disponíveis nas Farmácias Comunitárias inteiramente regulada pela DGAV.

No caso concreto da Farmácia Sant'Ana, neste âmbito é possível encontrar antiparasitários de uso interno e externo e com diferentes apresentações (comprimidos para administração oral, coleiras, ou produtos de aplicação cutânea); anticoncepcionais; produtos de limpeza e higiene; entre outros.

O aconselhamento que é prestado aquando de um atendimento que passe pela venda de MUV tem de tocar, obrigatoriamente, em pontos como: tipo de animal em causa, idade e/ou peso do mesmo, detalhes da situação que motiva a procura de determinado artigo ou de aconselhamento, obrigatoriedade ou não da existência de uma receita médica veterinária para a dispensa dos produtos, ou ainda necessidade ou não de referenciação a consulta médica.

Como forma de responder com maior eficácia e qualidade aos desafios inerentes a esta área, tal como já referido anteriormente neste relatório, a Farmácia Sant'Ana dispõe de um serviço de consultoria e apoio técnico prestado por médicos veterinários (Espaço Animal), disponível diariamente através de contacto telefónico.

Quanto às marcas relevantes na matéria que constam da oferta de produtos disponíveis, destacam-se: Advantix[®], Frontline[®], Scalibor[®] e Seresto[®].

4.2.3.2.5 Dispositivos médicos

Segundo o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, DM é definido 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; controlo da conceção”.(44)

Este tipo de produtos de saúde pode ser classificado pelo seu fabricante através do emprego de quatro critérios distintos: duração do contacto com o corpo humano, dividindo-se em temporários, de curto prazo e de longo prazo; grau de invasão no corpo humano; anatomia afetada pela sua utilização; e potenciais riscos decorrentes da sua conceção técnica e fabrico. A aplicação destes parâmetros origina a categorização dos DM em quatro classes, mediante os riscos potencialmente provocados pelos mesmos: DM de classe I – baixo risco; DM de classe IIa – médio (baixo) risco; DM de classe IIb – médio (alto) risco; e DM classe III – alto risco.(45)

Além dos somente designados DM, existem também dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (DIV), uma variante dos primeiros que, à luz do o Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, compreende “qualquer dispositivo médico que consista num reagente, produto reagente, calibrador, material de controlo, conjunto, instrumento, aparelho, equipamento ou sistema utilizado isolada ou conjuntamente destinado pelo fabricante a ser utilizado *in vitro* para a análise de amostras provenientes do corpo humano, incluindo sangue e tecidos doados, exclusiva ou principalmente com o objetivo de obter dados relativos ao estado fisiológico ou patológico, a anomalias congénitas, à determinação da segurança e compatibilidade com potenciais recetores, ou ao controlo de medidas terapêuticas; os recipientes para amostras, entendendo-se como tal os dispositivos, em vácuo ou não, especialmente destinados pelo fabricante a conter e a preservar diretamente amostras provenientes do corpo humano para efeitos de realização de um estudo de diagnóstico *in vitro*; os produtos destinados a utilizações genéricas em laboratório, desde que, pelas suas características, sejam especificamente destinados pelo fabricante a exames de diagnóstico *in vitro*.”(44)

Os DIV, com base no Decreto-Lei n.º 189/2000, de 12 de agosto, podem também eles ser divididos em duas classes (lista A e lista B), considerando, para tal, os potenciais riscos associados e os procedimentos de avaliação de conformidade a aplicar.(43)

Tal como já abordado no presente relatório na secção destinada a farmacovigilância, este tipo de produtos de saúde são também eles alvo de monitorização e avaliação, assim como os incidentes decorrentes da utilização dos mesmos, desde que

devidamente sinalizados a quem de direito, que é o mesmo que dizer ao INFARMED, I.P., mais concretamente ao SNVDM.(21, 29, 45)

À semelhança do que sucede com os produtos dietéticos para alimentação especial, também os DM podem ser objeto de comparticipação, desde que sejam prescritos tendo por base as “Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde” e sejam considerados como estando ao abrigo de protocolos, como são exemplo os DM para automonitorização de doentes diabéticos, câmaras expansoras, DM para apoio a doentes ostomizados, ou DM para apoio a doentes com incontinência ou retenção urinária.(23, 46)

Na Farmácia Sant’Ana é possível encontrar diversos DM e DIV, mostrando, a título ilustrativo, alguns dos existentes: sacos coletores de urina, sacos para ostomia, fraldas e pensos para incontinência, colares cervicais, meias de compressão, muletas, algodão hidrófilo e ligaduras – DM de classe I; compressas de gaze hidrófila esterilizadas e não esterilizadas, termómetros com pilha e lancetas – DM classe IIa; canetas de insulina, preservativos masculinos e diafragmas – DM classe IIb; preservativos com espermicida e pensos com medicamentos – DM classe III; testes de gravidez, equipamento para medição de glicémia e frascos para colheita de amostras biológicas – DIV.

4.2.4 Gestão de resíduos

A gestão dos resíduos produzidos na Farmácia Sant’Ana, independentemente da sua origem, tem sempre como base a preocupação ambiental, daí que se tenha em vista que a eliminação dos mesmos seja feita da forma mais adequada possível. Assim sendo, os diferentes resíduos encontrados podem ser: resíduos equiparados a urbanos; resíduos de risco biológico; resíduos corto-perfurantes e resíduos derivados de medicamentos fora de uso.

No que diz respeito ao primeiro tipo de resíduos mencionado (resíduos equiparados a urbanos), a sua eliminação encontra-se a cargo da pessoa colaboradora da Farmácia responsável pela limpeza e desinfeção da mesma.

Relativamente aos resíduos de risco biológico e resíduos corto-perfurantes originários, na sua maioria, da atividade desenvolvida no GAP, estes são descartados em sacos de plástico de cor branca e em contentores destinados a materiais corto-perfurantes, respetivamente, sendo, posteriormente, encaminhados para destruição a cargo de entidades autorizadas para o efeito.

Por fim, quanto ao último tipo de resíduos referido (resíduos derivados de medicamentos fora de uso), estes chegam à Farmácia trazidos pelos utentes e são depositados pelos mesmos em contentores próprios. A sua eliminação é efetuada pela VALORMED, uma entidade autorizada responsável pela gestão deste tipo de resíduos de origem doméstica, ao abrigo do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM).(47) Esta via de eliminação de resíduos tem por base o reconhecimento de medicamentos e outros produtos de saúde como resíduos perigosos, distintos dos resíduos urbanos comuns e que, por esse motivo, requerem um encaminhamento orientado diferente para destruição, zelando pela saúde pública e pela preservação ambiental. Neste contexto, importa ainda esclarecer que outros tipos de resíduos como seringas ou canetas com agulhas, agulhas ou material cortante, termómetros, material de penso ou cirúrgico, produtos químicos e detergentes, aparelhos elétricos e eletrónicos, pilhas e radiografias não são contemplados pelo programa em questão devendo, por isso, ser redirecionados de forma adequada, em alternativa.

Em termos de processamento logístico, quando os contentores se encontram totalmente preenchidos, a Farmácia Sant'Ana solicita a sua recolha a um dos dois distribuidores por grosso com os quais trabalha. O pedido ocorre informaticamente ao ser feita a quebra do contentor via Sifarma®, sendo, de seguida, emitido um comprovativo do transporte do contentor, que é assinado por um farmacêutico, anexado ao referido contentor e armazenado temporariamente nas instalações da Farmácia enquanto aguarda recolha do armazenista em causa. Já na posse do distribuidor, os contentores são reencaminhados para um centro de triagem, onde se procede à sua separação conforme se destinem a fim de reciclagem ou de incineração.

No caso concreto da realidade da Farmácia Sant'Ana, pude constatar que existe uma forte adesão dos utentes habituais a esta forma de eliminação de resíduos. Todavia, sempre que necessário, ocorre intervenção dos profissionais da Farmácia no sentido de esclarecer os utentes sobre o tipo de resíduos que podem ser depositados nos referidos contentores, de alertar para a importância da eliminação destes resíduos de forma adequada e segura, de consciencializar para a utilização correta e racional dos medicamentos e outros produtos de saúde, evitando, ao máximo, o seu desperdício. Este último ponto torna-se, muitas vezes, desafiante, dado que, frequentemente e por uma questão de comodidade, os utentes solicitam o levantamento de todas as embalagens constantes na prescrição médica, independentemente de se tratar de medicação habitual ou de um novo regime farmacoterapêutico a iniciar. Assim sendo, apesar da promoção do bom uso dos medicamentos fazer sempre parte das

competências e obrigações de uma Farmácia Comunitária, deve ocorrer uma sensibilização dos utentes no sentido de fazerem uma aquisição progressiva à medida da existência de consultas médicas para acompanhamento do seu estado clínico.

5 Preparação de medicamentos manipulados e reconstituição de preparações extemporâneas

5.1 Contextualização

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, um medicamento manipulado é definido como “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”.(48) Partindo do conceito anterior, entende-se por fórmula magistral qualquer “medicamento preparado em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares segundo receita que especifica o doente a quem o medicamento se destina”, ou seja, trata-se de um tipo de medicamento manipulado produzido mediante uma prescrição médica válida e em locais capacitados para tal, como uma Farmácia Comunitária ou uma Farmácia Hospitalar. Por seu termo, um preparado oficial diz respeito a “qualquer medicamento preparado segundo as indicações compendiais, de uma farmacopeia ou de um formulário, em farmácia de oficina ou nos serviços farmacêuticos hospitalares, destinado a ser dispensado diretamente aos doentes assistidos por essa farmácia ou serviço”, o que significa que, ainda que seja produzido nos mesmos locais autorizados, não é necessária uma receita médica que oriente o seu fabrico, recorrendo-se sim, em alternativa, a fontes de informação técnico-científica reconhecidas, tal como as mencionadas.

Ainda que, atualmente, a indústria farmacêutica se encontre brutalmente desenvolvida, até então perpetuam casos que carecem de uma resposta farmacológica particular e que seja ajustada às suas características e exigências terapêuticas. Exemplos destas situações e que surgem frequentemente ao balcão de uma Farmácia Comunitária são as populações pediátrica e geriátrica, que, muitas vezes, não vêm algumas das suas necessidades de cuidados de saúde satisfeitas pelos fármacos disponíveis no mercado obtidos de forma industrial. Tal acontece, seja pelo modo de administração que os medicamentos têm, ou pela forma farmacêutica que apresentam, seja pela inadequação da concentração de substância ativa, ou devido à presença de determinados constituintes não tolerados. Por outro lado, as próprias funções fisiológicas destas faixas etárias não são, de todo, sobreponíveis com as de um adulto, podendo-se, inclusivamente, encontrar alteradas face ao definido como ideal para elas. Assim, tal como se constata, o que não faltam são motivos que sustentem a urgência de personalização e individualização das soluções farmacoterapêuticas que se podem

oferecer a estes doentes, conseguidas através da produção de medicamentos manipulados em Farmácia Comunitária.(49)

A conceção de manipulação de medicamentos encerra em si operações de preparação propriamente ditas como pulverização, dispersão, dissolução, diluição, etc., mas também a combinação e modificação de fármacos, princípios ativos e excipientes, o acondicionamento e a rotulagem do produto acabado, sem esquecer o controlo de qualidade ao qual este artigo farmacêutico deve ser submetido.(49, 50) Consiste, assim, numa atividade que implica que a própria Farmácia se muna de meios humanos, instalações, equipamentos e, no fundo, todos os recursos necessários, de forma a poder efetuar o seu fabrico e garantir a segurança, eficácia e qualidade dos produtos preparados.(49, 50)

A lista de produtos manipulados produzidos na Farmácia Sant'Ana inclui: etanol a 70 %; pomada de vaselina salicilada; pomada de vaselina salicilada + Dermovate® (propionato de clobetasol); pomada de vaselina salicilada + Diprosone® N.V. (dipropionato de betametasona); solução antisséptica de base alcoólica (SABA); solução alcoólica de ácido bórico; solução oral de captopril; solução oral de prednisolona; suspensão oral de espironolactona; solução oral de furosemida; e solução oral de propranolol.

Além dos produtos acima referidos, a reconstituição de preparações extemporâneas também tem lugar neste contexto. Para começar, entende-se por preparação extemporânea qualquer formulação medicamentosa que, tipicamente, quando reconstituída, apresenta pouca estabilidade, motivo este que justifica que a sua manipulação e, conseqüentemente, conversão no produto acabado, apenas ocorra no momento da dispensa ao utente. Enquanto estagiária da Farmácia Sant'Ana tive oportunidade de fazer a preparação de Betamox ES® (amoxicilina + ácido clavulânico), um antibiótico apresentado na forma de pó para suspensão oral, com indicação para uso pediátrico. Apesar da sua preparação ser bastante simples, a segurança, eficácia e qualidade do produto final dependem de alguns cuidados tidos aquando da sua preparação e utilização. Neste sentido e num primeiro momento, antes de iniciar a reconstituição propriamente dita, é essencial agitar o frasco de forma a desadsorver o pó nele contido; seguidamente, fazer o enchimento do mesmo com água purificada até antes da marca definida como referência para o volume final; proceder-se à inversão do frasco e agitar vigorosamente, garantindo que todo o pó se dispersa no veículo aquoso; e por fim, completar com água purificada até à marca assinalada e homogeneizar novamente, certificando-se que não existe pó sedimentado ou aglomerado.

Continuando, quanto às precauções a ter na utilização desta preparação extemporânea, estas devem ser transmitidas ao utente de forma clara, já que o efeito farmacológico desejado é dependente do seu cumprimento: agitar o frasco antes de qualquer toma, visto que se trata de uma suspensão, pelo que é admissível e expectável que ocorra sedimentação das partículas; e armazenar o frasco no frigorífico, isto é, entre 2 e 8 °C, considerando a redução do prazo de validade do medicamento para dez dias após o momento da sua reconstituição com água purificada. Antes de terminar, importa ainda esclarecer que a reconstituição aquosa de antibióticos orais segundo as instruções preconizadas pelo próprio detentor de AIM do medicamento em causa não é considerada como preparação ou produção de um medicamento manipulado, sendo somente classificada como preparação extemporânea.

5.2 Recursos humanos

Transpondo para a própria realidade da Farmácia Sant'Ana, relativamente aos meios humanos, a Farmácia dispõe de pessoal com autorização e competência para a preparação e controlo de medicamentos manipulados que produz nas suas instalações, sendo ele o seu quadro farmacêutico, tal como definido na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.(48)

5.3 Instalações e equipamentos

No que diz respeito ao espaço físico, como já mencionado no início do presente relatório, a Farmácia Sant'Ana apresenta um laboratório especificamente destinado a este fim, que respeita as imposições legais decretadas, quer em termos de área funcional, quer a nível de equipamentos.(6, 49, 50) Neste sentido, importa ainda ressaltar que se trata de um local limpo, bem iluminado, ventilado e climatizado e que os aparelhos são utilizados seguindo escrupulosamente as indicações dos fabricantes, sendo igualmente sujeitos aos planos de verificação, validação e calibração recomendados.

Quanto às matérias-primas utilizadas na preparação de medicamentos manipulados, devem existir em *stock* na Farmácia variedade e quantidade suficientes que permita responder adequadamente às necessidades dos utentes.(49, 50) Por questões de segurança e organização, o seu armazenamento é feito tendo em conta elementos como o seu estado físico (matérias-primas no estado líquido devem ser armazenadas nas prateleiras inferiores e estas devem apresentar um rebordo para evitar o seu derrame), possíveis incompatibilidades entre si e prazos de validade, racionalizando o próprio escoamento de *stock*. Frascos de vidro âmbar com e sem conta-gotas, boiões e bisnagas

são exemplos de material de acondicionamento primário de medicamentos manipulados possíveis de encontrar na Farmácia Sant'Ana. Em termos de material corrente de laboratório e conforme imposto pelas normas de boas práticas, a Farmácia dispõe de um alcoómetro; almofarizes de vidro e de porcelana; cápsulas de porcelana; *gobelets* de várias capacidades; espátulas metálicas e não metálicas; funis de vidro; matrizes de diversos volumes; papel de filtro de diferentes tamanhos; papel indicador de pH universal; pedra de mármore para preparação de formas farmacêuticas semissólidas; pipetas e provetas graduadas de várias capacidades; uma coluna de tamises com fundo e tampa, contendo, pelo menos, os tamises com abertura de malha de 180 e 355 μm ; um termómetro com escala mínima até 100 °C; e vidros de relógio.(49, 50) Qualquer material pertencente a esta lista que seja consumido aquando da produção de um medicamento manipulado ou da reconstituição de uma preparação extemporânea deve ser submetido a um processo de quebra, como já referido anteriormente.

5.4 Documentação

Relativamente à documentação que deve existir neste âmbito, além das fontes de informação técnico-científica já indicadas, deve haver registos específicos ao nível dos equipamentos, matérias-primas, materiais de embalagem e, inclusivamente, da produção propriamente dita.(49, 50) Assim sendo, todos os aparelhos alvo de calibração devem deter um registo dessa verificação, bem como o agendamento da próxima monitorização prevista, consoante o período indicado pelo fabricante para tal.

Quanto às matérias-primas, todas elas possuem documentação individual e validada pela Farmácia Sant'Ana, que sustenta a sua aplicação fiável na preparação de medicamentos de uso humano (ficha de dados de segurança), que atesta os seus requisitos farmacopeicos (boletim de análise) e que justifica o seu fluxo de entradas e saídas (ficha de movimentação).(49, 50) Em pormenor, o boletim de análise chega à Farmácia no mesmo momento que a respetiva matéria-prima encomendada, devendo este conter informação quanto ao cumprimento das especificações da respetiva monografia da Farmacopeia Portuguesa; relativamente à ficha de movimentação de matérias-primas, esta é anexada ao seu boletim de análise e à cópia da fatura correspondente, sendo criada aquando da sua receção. Deve incluir os seguintes dados: denominação da matéria-prima; número de lote; prazo de validade; data de receção; fornecedor; quantidade fornecida; e preço unitário, sendo o seu preenchimento completado à medida do consumo do produto, registando-se a quantidade utilizada e a sobrança, o manipulado em que foi aplicada e o operador responsável.

Por último, no que concerne aos materiais de embalagem, também estes detêm comprovativos de origem conforme vão de encontro às exigências definidas nas Farmacopeias reconhecidas, sendo também eles arquivados junto da sua fatura de encomenda em local próprio.(49, 50)

A Farmácia deve ainda dispor de procedimentos normalizados internos gerais e específicos, em formato eletrónico ou em papel, relativos à preparação dos medicamentos manipulados que compõem o seu reportório usual, sendo estes elaborados com base nas diretrizes de boas práticas.(49, 50) Apesar disto, a produção de cada medicamento manipulado deve ficar documentada na sua respetiva ficha de preparação, onde deve constar: nome e data de preparação; número de lote; quantidade preparada; matérias-primas utilizadas (origem, número de lote, prazo de validade, quantidade calculada e quantidade efetivamente usada); técnica de preparação; ensaios de verificação de controlo de qualidade e resultados dos mesmos; identificação do acondicionamento primário; prazo de utilização; condições de conservação; cópia do rótulo dispensado ao utente; cálculo do respetivo PVP de acordo com a legislação em vigor; operador responsável pela preparação e farmacêutico responsável pela validação.

Tratando-se de uma atividade bastante importante, a possibilidade de rastreabilidade da mesma é essencial, sendo conseguida à custa de cuidados como: registo exaustivo e rigoroso de todos os momentos da preparação de um medicamento manipulado; atribuição de um número de lote único; e preservação de toda a documentação associada nas instalações da Farmácia durante, pelo menos, três anos.

5.5 Manipulação

Aquando do surgimento da indicação para preparação de um medicamento manipulado em Farmácia Comunitária, é necessário averiguar a viabilidade da produção em causa.(49, 50) Esta exequibilidade depende de diversos fatores, entre os quais se destacam: existência de equipamento e material adequado; presença de matérias-primas, princípios ativos e excipientes na própria Farmácia ou disponibilidade de aquisição dos mesmos no mercado; ausência de incompatibilidades e interações entre os componentes da fórmula que ponham em causa a eficácia do produto acabado ou mesmo a segurança do utente; inexistência de matérias-primas proibidas constantes na fórmula a preparar (Deliberação n.º 1985/2015, de 2 de novembro); conhecimento da técnica de manipulação a executar; e ainda possibilidade de cedência do medicamento manipulado ao utente, respeitando um prazo e custo aceitáveis.(51)

Uma vez verificado o cumprimento dos requisitos supracitados, importa reter que a manipulação de medicamentos carece de condições de segurança de duplo sentido, isto é, tanto na ótica do utente, ao fornecer-lhe um produto fiável, como na do operador responsável pela produção. Deste modo, a utilização de equipamento de proteção individual (EPI) como máscara cirúrgica; touca; óculos de proteção; bata de frente fechada, com mangas compridas e punhos elásticos; e luvas minimiza o risco que o profissional possa correr.(49, 50)

5.6 Acondicionamento

O material de acondicionamento escolhido deve ser adequado a cada preparação, entrando em linha de conta com os seguintes fatores: quantidade preparada; forma farmacêutica; propriedades físicas e químicas dos próprios componentes; e ainda estabilidade, seja do produto acabado ou de qualquer componente nele contido.(49, 50)

5.7 Rotulagem

O medicamento manipulado dispensado deve fazer-se acompanhar de um rótulo contendo, de forma visível, a seguinte informação: identificação da Farmácia e da DT da mesma; identificação do doente e do médico prescriptor (se aplicável); nome e data da preparação; número de lote; composição qualitativa e quantitativa; quantidade preparada; prazo de utilização; posologia; via de administração; condições de conservação; precauções de utilização; e instruções especiais fundamentais à sua utilização, como por exemplo “Agitar antes de usar” ou “USO EXTERNO” em fundo vermelho.(49, 50)

5.8 Controlo de qualidade

De forma a garantir a qualidade e segurança do medicamento manipulado em preparação, é vital submeter tanto o produto semiacabado (estado prévio ao acondicionamento e rotulagem), como o próprio produto acabado a ensaios de verificação e de controlo de qualidade.(49, 50) Por defeito, os ensaios preconizados são: avaliação dos caracteres organoléticos (aspeto, cor e odor); conformidade com a definição da forma farmacêutica em questão inscrita na Farmacopeia Portuguesa; e quantidade dispensada, garantindo que a massa ou volume preparados são os necessários ao cumprimento do regime posológico. Sempre que possível, recomenda-se a realização de ensaios complementares não destrutivos, em função da forma farmacêutica em causa, conforme inscrito na Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho.(48)

No geral, de modo a assegurar a qualidade do artigo farmacêutico cedido ao utente, é imprescindível garantir que os equipamentos e materiais selecionados foram os mais adequados, que as matérias-primas utilizadas foram as mais apropriadas, que os cálculos e pesagens e/ou medições se encontram corretos e foram feitos com rigor, que a formulação final e o produto intermédio foram submetidos a ensaios formais de ensaios de verificação e controlo de qualidade, e, por último, que se tratou de um processo alvo de validação farmacêutica minuciosa cruzada.

5.9 Dispensa

Antes do processo de preparação de um medicamento manipulado poder ser dado como encerrado, deve ser determinado o seu PVP.(22, 24) O cálculo do referido preço é feito com base nas diretrizes descritas na Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, que determinam que o custo deste artigo farmacêutico seja composto pelo peso de três dimensões diferentes: valor dos honorários, valor das matérias-primas e valor dos materiais de embalagem.(52) De referir que a primeira parcela se encontra dependente de um fator F definido pelo Instituto Nacional de Estatística, I.P. (INE, I.P.) com base no crescimento do índice de preços ao consumidor (IPC), fator este que é alvo de atualização anual (em 2020, adquiria o valor de 5,05 €). Assim sendo, a fórmula final de cálculo é dada pelo produto do somatório dos três elementos acima referidos com o fator de margem de lucro (1,3), acrescido do valor de IVA à taxa em vigor, neste caso 6 %, uma vez que se trata de medicamentos.

Na dispensa de medicamentos manipulados, a possibilidade de comparticipação por parte do SNS também ocorre (no valor de 30 %), isto desde que se trate de um produto inscrito na lista publicada em anexo ao Despacho n.º 18694/2010, de 16 de dezembro.(53) Exceção ao referido são medicamentos manipulados que, ainda que não constem da lista mencionada, são elegíveis à comparticipação do SNS desde que cumpram, simultaneamente, os seguintes critérios: inexistência no mercado de uma especialidade farmacêutica com a mesma substância ativa e forma farmacêutica que o produto manipulado em causa; lacuna terapêutica relativamente às opções preparadas industrialmente; e necessidade de adequação de dosagem e/ou forma farmacêutica às exigências farmacoterapêuticas particulares de determinados doentes como crianças ou idosos. A comparticipação nesta situação apenas pode ser aplicada se o medicamento manipulado for prescrito com indicação da composição qualitativa e quantitativa e forma farmacêutica na própria receita médica.

O momento de cedência deste produto ao utente requer a prestação de todas as informações relevantes, seja ao nível do modo de utilização, posologia, condições de

conservação ou prazo de validade, informações estas facultadas de forma oral ou através do folheto informativo (FI) do próprio medicamento manipulado, certificando-se da compreensão dos esclarecimentos e de que todas as dúvidas inerentes ao artigo farmacêutico dispensado são devidamente clarificadas.(22, 24, 49)

6 Serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar

Segundo a Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, as Farmácias Comunitárias encontram-se autorizadas, mas não obrigadas, a disponibilizar aos seus utentes diversos serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar.⁽⁵⁴⁾ São eles: o auxílio domiciliário; a prestação de primeiros socorros; a administração de medicamentos e de vacinas não incluídas no PNV; a aplicação de meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica; a realização de consultas de nutrição clínica; o desenvolvimento de programas de cuidados farmacêuticos, de adesão à terapêutica, de reconciliação terapêutica, de preparação individualizada da medicação e de educação para a utilização de DM; a execução de testes rápidos de rastreio de infeções por vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (VIH/SIDA), vírus da hepatite C (VHC) e vírus da hepatite B (VHB) (testes *point of care* (PoC)), juntamente com o fornecimento de aconselhamento pré e pós-teste; a prestação de cuidados simples de enfermagem; e ainda de cuidados de nível I no âmbito da prevenção e tratamento do pé diabético, como indicado na Orientação n.º 003/2011, de 21 de janeiro de 2011, da Direção-Geral da Saúde (DGS).^(55, 56)

Do vasto elenco acima mencionado, apenas os testes PoC não têm lugar na Farmácia Sant'Ana. Sobre os restantes, é de salientar que, por exemplo, o apoio domiciliário propriamente dito é prestado na forma de distribuição de medicamentos a utentes em isolamento devido à doença provocada pela infeção pelo coronavírus SARS-CoV-2 (COVID-19); os meios auxiliares de diagnóstico e terapêutica são utilizados no doseamento de parâmetros bioquímicos (glicémia capilar e CT), fisiológicos (pressão arterial e frequência cardíaca) e antropométricos (peso, atura, índice de massa corporal (IMC) e perímetro abdominal); e os programas enunciados traduzem-se na realização de campanhas e iniciativas de intervenção na comunidade pela via da sensibilização e promoção da literacia em saúde que, numa realidade pré-pandémica, decorriam junto da população. Quer a consulta de nutrição clínica, quer as atividades de enfermagem que decorrem na Farmácia Sant'Ana são serviços claramente diferenciados, na medida em que são prestados por profissionais da área, o que é o mesmo que dizer por uma nutricionista e por uma enfermeira, respetivamente. Importa ainda esclarecer que, tipicamente, a administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não abrangidas pelo PNV se encontra sob a alçada da referida enfermeira, podendo, em caso de

impossibilidade da mesma, ser executada por alguns dos farmacêuticos pertencentes ao quadro da Farmácia Sant'Ana, uma vez que detêm formação adequada para tal.

Todos os serviços farmacêuticos e outros serviços de promoção da saúde e bem-estar que tenham lugar nas instalações da Farmácia são realizados no GAP, tal como já mencionado anteriormente neste relatório, isto porque só desta forma é possível proporcionar a privacidade e o conforto exigidos neste contexto.

A divulgação deste leque de serviços disponíveis na Farmácia Sant'Ana, tal como estipulado legalmente pela Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, ocorre de forma visível para o público que visita este espaço de saúde, assim como o custo que lhe está atribuído.(54)

A prestação de um serviço de saúde de qualidade não termina no último momento da execução da componente prática do mesmo, já que, inerente a este, existe, necessariamente, uma fase de avaliação e validação dos resultados obtidos, de explicação do seu significado ao utente, de aconselhamento farmacêutico e, sempre que possível, de sugestão de medidas não farmacológicas adequadas. É importante reger este tipo de intervenção pela transparência e honestidade, aproveitando o momento para consciencializar a população dos benefícios da adoção de estilos de vida mais saudáveis e alertar para o seu oposto, contudo, é igualmente crucial ter o cuidado de evitar alarmar e preocupar inadvertidamente um utente aquando da realização de um destes serviços. Excluindo os serviços mais pontuais, os restantes consistem em formas de rastreio ou monitorização de condições ou problemas de saúde já previamente identificados, não se tratando, assim, de atividades de diagnóstico clínico, pelo que é válida a tentativa de despiste de possíveis situações mais facilmente resolúveis ou, por outro lado, sinalizar casos que requeiram atenção médica, efetuando a respetiva referência dos mesmos, sem nunca entrar no domínio de implementação de uma terapêutica farmacológica.

A existência deste conjunto alargado de serviços de saúde revela ser uma mais-valia para a Farmácia, uma vez que a valoriza face às restantes em termos de oferta ao seu público, a capacita a responder de forma mais adequada às necessidades da população e, para todos os efeitos, transpõe um compromisso em assumir um papel mais interventivo na população e de acompanhamento pró-ativo dos seus utentes. Por seu turno, do ponto de vista da comunidade que pode usufruir desta panóplia de cuidados de saúde complementares acrescidos, torna-se numa vantagem, não só pelo

seguimento especializado que conseguem ter, como pelo facto de este ser de fácil acesso, quer em proximidade, quer ao nível do custo que têm.

7 Contabilidade e gestão

A gestão de uma Farmácia Comunitária, a cargo da DT da mesma, consiste numa atividade integrada das vertentes administrativa, financeira e logística, com o objetivo de otimizar ao máximo os recursos disponíveis. Como já referido anteriormente, trata-se de uma tarefa *major* e de elevada responsabilidade, isto porque reúne em si todas as dimensões de uma Farmácia, pelo que a mínima falha desencadeia repercussões visíveis a qualquer nível deste espaço de saúde.

7.1 Conferência de faturação

No final de cada dia de trabalho tem lugar a conferência de faturação obtida, mais vulgarmente conhecida como fecho de caixa. Este controlo consiste na comparação dos valores faturados através dos atendimentos realizados, registados no *software* Sifarma®, com o valor monetário efetivamente existente, dividido por forma de pagamento. Cada operador efetua a verificação descrita relativamente aos atendimentos pelos quais é responsável, tendo, posteriormente, de proceder ao respetivo registo num impresso próprio criado pela Farmácia, sinalizando qualquer discrepância ou erro encontrados. Antes do fecho efetivo da Farmácia, um profissional delegado para essa tarefa efetua a confirmação da faturação diária global com base nos registos e quantias deixados pelos colegas.

7.2 Conferência de receituário

No que concerne a este tipo de conferência, já se trata de um processo mais moroso e intensivo, podendo ser, informalmente, separado em quatro grandes fases de verificação: conferência inicial; primeira, segunda e terceira conferências. O fim último deste procedimento é a minimização de erros de preenchimento das prescrições médicas aviadas na Farmácia e de incorreções associadas à dispensa de MSRM, uma vez que este espaço de saúde apenas pode ser ressarcido do valor das participações de medicamentos a cargo de determinadas entidades e subsistemas de saúde através do cumprimento das normas estabelecidas para o efeito e na ausência de irregularidades.

Antes de explanar em detalhe o procedimento sequencial de conferência de receituário, importa lembrar que, atualmente, existem três formatos de prescrições médicas em vigor: as receitas manuais, aplicadas em regime de exceção contemplado por lei e cuja justificação de utilização é de preenchimento obrigatório (falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio e até 40 receitas por mês); as receitas eletrónicas materializadas; e as receitas eletrónicas desmaterializadas, também denominadas como RSP, estas últimas difundidas universalmente. Uma vez que as

receitas eletrónicas desmaterializadas já se encontram totalmente informatizadas, o seu processamento em termos da maior parte do procedimento de conferência já decorre de forma automática, não sendo necessária a intervenção da Farmácia da mesma forma como ocorre com as prescrições em formato físico.

Neste sentido, quanto à conferência inicial que se dá no momento do atendimento, ao ser apresentada qualquer receita médica, a mesma é submetida a uma validação, ou seja, a uma confirmação do cumprimento das normas de prescrição e do seu correto preenchimento, isto para se poder proceder à dispensa dos medicamentos nela contidos e acionar as respetivas participações, se aplicável.⁽⁵⁷⁾ Os campos de preenchimento alvo de verificação são: número de receita médica; identificação do local de prescrição; identificação do médico prescriptor (nome, especialidade, número da cédula profissional e contacto telefónico); identificação do utente (nome, número de utente de saúde do SNS, número de beneficiário da entidade financeira responsável (se aplicável) e regime especial de participação de medicamentos (se for o caso)); entidade financeira responsável; identificação do(s) medicamento(s) e justificações técnicas (se relevante)); posologia e duração do tratamento; participações especiais (se adequado); data da prescrição e validade da mesma. Uma vez atestada a legitimidade dos elementos mencionados, a dispensa tem permissão para decorrer. No caso das receitas em formato físico, aquando da dispensa de medicamentos participados nelas prescritos, é necessário imprimir uma cópia da respetiva fatura no verso da receita, a qual deve conter: identificação da Farmácia; número de registo dos medicamentos em caracteres e código de barras; quantidade fornecida; preço total de cada medicamento; valor total da receita; encargo do utente em valor por medicamento e respetivo total; participação da entidade responsável em valor por medicamento e respetivo total; data da dispensa; e assinatura do utente conforme declara consentir os medicamentos cedidos, que lhe foram prestados os esclarecimentos necessários à correta utilização dos mesmos e, se for o caso, que exerceu o seu direito de opção ao solicitar a cedência de uma alternativa ao(s) medicamento(s) prescrito(s), desde que legalmente permitido. Terminado o atendimento, a receita é arquivada na Farmácia em local próprio até ser sujeita à primeira conferência de receituário propriamente dita, que tem lugar no final de cada dia. Neste seguimento, a dita primeira verificação é feita de forma cruzada, isto é, realizada por um profissional que não aquele que efetuou a dispensa, isto na tentativa de detetar erros não identificados à primeira vista. Nesta primeira fase de verificação, além de se confirmar novamente o preenchimento da receita médica, o verso da mesma é agora também alvo de observação, averiguando-se a correspondência entre os

produtos prescritos e os dispensados e que a cedência em causa decorreu sem incorreções. Uma vez conforme, o verso é carimbado e assinado por um farmacêutico, sendo as prescrições organizadas por grupo de participação, que é o mesmo dizer, por entidade responsável, e devidamente arquivadas na Farmácia até ao término do presente mês. Continuando, a segunda conferência de receituário compreende a repetição do processo anteriormente descrito, com a ressalva de se tratar inteiramente da responsabilidade farmacêutica. Por fim, dá-se o terceiro momento de conferência de receituário, que ocorre no último dia de cada mês, encontrando-se este, por norma, a cargo da DT da Farmácia. Esta fase consiste na repetição da verificação das receitas de forma geral e no encerramento informático de todos os lotes de receitas médicas ainda em aberto, com emissão dos devidos documentos. De forma a facilitar esta última etapa, ao longo do mês e à medida que os lotes vão ficando completos, isto é, atingindo as 30 receitas médicas, podem ir sendo encerrados via Sifarma® com emissão do respetivo verbete de identificação de lotes, organizando-se as receitas de forma sequencial por ordem crescente de número de receita e por organismo de participação. Cada verbete emitido é carimbado e alocado ao lote de receitas a que corresponde. Por entidade, são geradas a relação resumo de lotes e a fatura associada, também elas carimbadas e assinadas e depois anexadas ao conjunto de verbetes que lhes diz respeito. No final deste processo, os documentos anteriormente mencionados são devidamente preparados e enviados por correio para as entidades correspondentes da seguinte forma: no caso da participação dos medicamentos dispensados se encontrar a cargo do SNS, o envio é feito para a Administração Central do Sistema de Saúde – Centro de Conferência de Faturas (ACSS-CCF) até ao dia 10 do seguinte mês, ao passo que se for dirigido a outros organismos que não o SNS, isto é, sistemas privados como seguradoras ou outros subsistemas de saúde, o envio deve ser remetido para a ANF, ficando a cargo desta encaminhar os documentos para os respetivos organismos, intermediando, assim, a comunicação entre as diversas Farmácias Comunitárias e as várias entidades financeiras. Tal como já mencionado, no que às RSP diz respeito, o processo decorre de forma automática, uma vez que o *software* gera um lote único para o qual direciona todas as receitas validadas e efetua o envio informático para a ACSS-CCF. Uma vez conferidas as receitas pelas entidades competentes, estas procedem ao devido reembolso à Farmácia, no caso de não existir nenhum erro associado. Na presença de alguma incorreção, a Farmácia é notificada da ocorrência, tendo oportunidade de retificar a situação, se tal ainda for possível, sendo-lhe, para isso, enviada novamente a receita médica em questão, podendo esta ser incluída no envio do receituário do mês seguinte. Neste sentido importa ainda referir que, ao longo de toda esta operação de conferência, sempre que for detetado algum equívoco,

independentemente do momento em que tal suceda, é imperioso proceder à sua correção, para que a Farmácia possa reaver o valor correspondente às participações em causa.

7.3 Gestão de benzodiazepinas e medicamentos estupefacientes e psicotrópicos

Tal como já referido anteriormente no presente relatório, BZD e MEP são medicamentos sujeitos a um controlo acrescido e a um circuito especial justificado pela natureza das moléculas em causa e pelo tipo de usos desviantes a que, muitas vezes, se encontram associados.(58) As particularidades desse circuito residem tanto na sua aquisição, como receção, armazenamento e momento de dispensa ao utente, conforme abordado em secções anteriores, mas também na gestão que se lhes encontra inerente.(15, 22-24)

Assim sendo, os procedimentos excepcionais de gestão destas classes farmacológicas passam pelo envio, de forma mensal, da listagem de saídas e de receitas manuais digitalizadas de MEP ao INFARMED, I.P. e pelo balanço anual de entradas e saídas de BZD e MEP e respetivo reporte à referida autoridade.

8 Conclusão

Em Portugal, a integração do farmacêutico numa Farmácia Comunitária representa a maioria das escolhas feitas em termos de saídas profissionais neste setor da saúde.

Mais do que um local de venda de medicamentos, trata-se de uma instituição de referência para a comunidade, usufruindo de um privilegiado posto de proximidade com a mesma. O atual paradigma a que se assiste é fruto do trabalho desenvolvido diariamente e ao longo dos anos no sentido de as Farmácias se afirmarem como um espaço de saúde de qualidade, reiterando a confiança depositada nelas pelos utentes.

Além de um especialista em farmacoterapia e fisiopatologia, o farmacêutico comunitário tem de ser detentor de uma capacidade notória em comunicação, relações interpessoais e gestão, atendendo às funções multidisciplinares que desempenha no exercício da sua profissão.

Direcionando as atenções para o sistema de saúde português, verifica-se que as Farmácias Comunitárias assumem um papel imprescindível no que toca à prestação de cuidados de saúde à população, devido ao fácil acesso que existe às mesmas, o que torna ainda mais visível a sua possibilidade de atuação na promoção da literacia em saúde, de estilos de vida mais saudáveis e do uso correto e racional do medicamento, potenciando o acompanhamento especializado oferecido aos utentes e os ganhos em saúde da população em geral.

Com o surgimento e proliferação de parafarmácias e a drástica quebra económica em termos de lucro na venda de medicamentos, as Farmácias Comunitárias viram-se na obrigação de se adaptarem, reinventarem e inovarem as suas frentes de ação, valorizando-se e diferenciando-se cada vez mais, sem prejuízo da falha nas suas responsabilidades como espaço de saúde que são.

No caso concreto do estágio curricular realizado na Farmácia Sant'Ana, mais do que o cargo ou função de estagiária, foi-me dada a oportunidade de poder ser e sentir-me membro integrante da equipa, conhecer em pormenor a realidade da mesma, inteirar-me sobre o modo de trabalhar desta e, acima de tudo, participar em todas as atividades desenvolvidas no seu dia a dia e executá-las de forma autónoma como futura farmacêutica.

Não obstante, as maiores dificuldades experimentadas prenderam-se com a vertente de aconselhamento, motivado pelo reduzido contacto ao longo do percurso académico

com matérias relacionadas com produtos de dermofarmácia, cosmética e higiene, produtos dietéticos para alimentação especial, suplementos alimentares, MUV e DM.

Devido ao facto de as prescrições médicas manuais, ainda serem uma realidade e os erros a elas associados terem uma presença demasiado marcada, uma vez que as consequências que deles advêm podem ser brutalmente prejudiciais para a saúde dos doentes, penso que seria adequado tentar colmatar esta falha através da implementação de um sistema informático de reconhecimento de caracteres, como forma de eliminar a subjetividade inerente à interpretação de manuscritos.

9 Referências bibliográficas

1. Portaria n.º 277/2012, de 12 de setembro, (2012).
2. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto, (2007).
3. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de novembro, (2007).
4. Farmácias Portuguesas. Como funciona o cartão Saúde? 2021 [Available from: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>].
5. maisfarmácia. Quem somos. 2020.
6. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. 2015.
7. Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro de 2016, (2016).
8. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho, (2014).
9. Santos C.M., Semedo F., Azoia F., Inácio F., Gonçalves J., Filipe H.M. Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma abordagem prática: Ordem dos Farmacêuticos; 2015.
10. Diretiva 2011/62/UE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 8 de junho de 2011, (2011).
11. GS1 Portugal. Guia para a Codificação de Medicamentos.
12. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto.
13. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma geral sobre o medicamento e produtos de saúde. 2015.
14. Glintt - Healthcare Solutions S.A. Manual de Utilização Sifarma 2000. 2010.
15. Santos H.J., Cunha I.N., Coelho P.V., Cruz P., Botelho R., Faria G., et al. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3 ed. 2009.
16. INFARMED. Circular Informativa n.º 019/CD100.20.200. 2015.
17. Deliberação n.º 1157/2015, (2015).
18. Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos.
19. Lei n.º 131/2015, de 4 de setembro, (2015).
20. Leça R. Etiquetas salva-vidas Revista Saúde. 2019 [Available from: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Etiquetas-salva-vidas.aspx>].
21. Alves M.R.G. Vigilância de Dispositivos Médicos 2019.
22. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma específica sobre dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2018.
23. INFARMED. Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde. 2018.
24. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. 2018.
25. Portaria n.º 195-D/2015, de 30 de junho, (2015).

26. Serviços Partilhados do Ministério da Saúde E.P.E. Regime de Participação de Medicamentos 2016 [Available from: <https://diretiva.min-saude.pt/procedimento-de-reembolso/regime-geral-de-comp participacao-de-medicamentos/>].
27. Administração Central do Sistema de Saúde I.P. Regimes especiais de participação de medicamentos. 2021 [Available from: <http://www.acss.min-saude.pt/2016/09/19/regimes-especiais-de-comp participacao-de-medicamentos/>].
28. Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, (2015).
29. INFARMED. Manual da Cedência de Informação de Tecnologias da Saúde. 2020.
30. INFARMED. Acesso a Medicamentos por AUE. 2012; 50.
31. INFARMED. Lista de DCI identificadas pelo INFARMED como MNSRM-EF e respetivos protocolos de dispensa 2016 [Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes-transferencia-titular-aim/lista-dci>].
32. INFARMED. Questões Frequentes sobre Medicamentos de Dispensa Exclusiva em Farmácia.
33. Alghanim S.A. Self-medication practice among patients in a public health care system. Eastern Mediterranean Health Journal. 2011;17:8.
34. Despacho n.º 17690/2007, de 23 de julho, (2007).
35. Decreto-Lei n.º 113/2010, de 21 de outubro, (2010).
36. INFARMED. Cosméticos 2016 [Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>].
37. Decreto-Lei n.º 74/2010, de 21 de junho, (2010).
38. Direção-geral da Saúde. Alimentos destinados a uma alimentação especial [Available from: <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/alimentos-destinados-a-uma-alimentacao-especial.aspx>].
39. Decreto-Lei n.º 216/2008, de 11 de novembro, (2008).
40. Regulamento (UE) n.º 609/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de junho de 2013, (2013).
41. Decreto-Lei n.º 226/99, de 22 de junho, (1999).
42. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, (2003).
43. Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de julho, (1997).
44. Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, (2009).
45. INFARMED. Classificação e fronteiras 2016 [Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/classificacao-e-fronteiras>].

46. INFARMED. Participação de dispositivos médicos 2016 [Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/avaliacao-de-tecnologias-de-saude/comparticipacao-de-dispositivos-medicos>].
47. VALORMED. Manual de Procedimentos da Farmácia Comunitária. 2018.
48. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho, (2004).
49. INFARMED. Medicamentos Manipulados.
50. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária - Norma específica sobre manipulação de medicamentos. 2018.
51. Deliberação n.º 1985/2015, (2015).
52. Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho, (2004).
53. Despacho n.º 18694/2010, (2010).
54. Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril, (2018).
55. Direção-Geral da Saúde. Orientação 003/2011. 2011.
56. INFARMED. Realização de testes rápidos (testes point of care) de rastreio de infeções por VIH, VHC e VHB nas farmácias comunitárias e nos laboratórios de patologia clínica/análises clínicas (Despacho n.º 2522/2018) - Manual de Operacionalização. 2018.
57. Administração Central do Sistema de Saúde I.P. Manual de Relacionamento das Farmácias com o Centro de Conferência de Faturas do SNS. 2015.
58. Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro.

Anexos

Capítulo 2 – Relatório de estágio em Farmácia Hospitalar

Anexo 2.1 – Plantas, substâncias e preparações relativas a MEP sujeitas ao regime previsto no Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, existentes nos SF do CHUCB, E.P.E.

Tabela I-A	Alfentanilo
	Fentanilo
	Metadona
	Morfina
	Petidina
	Remifentanilo
	Sufentanilo
Tabela I-B	Cocaína
Tabela II-C	Buprenorfina
Tabela IV	Fenobarbital

Anexo 2.2 – Impresso de requisição de BZD e MEP (Modelo n.º 1509 da INCM, S.A.)
(Anexo X) utilizado no CHUCB, E.P.E.

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

N.º _____ **Anexo X**

Serviços Farmacêuticos do _____

SERVIÇO SALA _____ Código _____

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		<i>Total</i>			<i>Total</i>	

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

Modelo n.º 1509 (Exclusivo da INCM, S. A.) **INCM**

Anexo 2.3 – Impresso de requisição de hemoderivados (Modelo n.º 1804 da INCM, S.A.) utilizado no CHUCB, E.P.E.

Form 1: VIA FARMÁCIA

Form 2: VIA SERVIÇO

QUADRO A: Identificação do doente

QUADRO B: REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA

QUADRO C: REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º

QUADRO D: REGISTO DE ADMINISTRAÇÃO

INSTRUÇÕES:

- I. Instruções relativas à documentação:** A requisição, constituída por 2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO), é enviada aos Serviços Farmacéuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacéuticos.
- VIA FARMÁCIA** – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacéuticos. Excepcionalmente, a distribuição e registo do plasma fresco congelado inactivado, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.
- II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:**
 - a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacéuticos com as respectivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante.
 - b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacéuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).

Anexo 2.4 – Pictogramas referentes a CT preparados no setor de farmacotecnia dos SF do CHUCB, E.P.E.



Anexo 2.5 – Registo dos protocolos de QT preparados no setor de farmacotecnia dos SF do CHUCB, E.P.E.

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Hematologia	AREB	Azacitidina (5-2-2)	28 dias	Ondansetrom 8 mg, IV	Azacitidina (64,94 mg/m ²), Sc
	Leucemia linfoide crónica	Rituximab	28 dias	Paracetamol 1000 mg, IV Clemastina 2 mg, IV	Rituximab (375 mg/m ²), IV
	Leucemia mieloide aguda, sem menção de remissão	Azacitidina (5-2-2)	28 dias	Ondansetrom 8 mg, IV	Azacitidina (57,14 mg/m ²), Sc Azacitidina (85,71 mg/m ²), Sc
	Leucemia mieloide crónica, sem menção de remissão	Rituximab	28 dias	Paracetamol 1000 mg, IV Clemastina 2 mg, IV	Rituximab (375 mg/m ²), IV
	Linfoma Hodgkin	ABVD	28 dias	Ondansetrom 8 mg, IV Paracetamol 1000 mg, IV	Doxorrubicina (25 mg/m ²), IV Bleomicina (10 mg/m ²), IV Vinblastina (6 mg/m ²), IV Dacarbazina (375 mg/m ²), IV
	Linfoma não Hodgkin	R-CHOP	21 dias	Clemastina 2 mg, IV Paracetamol 1000 mg, IV Metilprednisolona 125 mg, IV	Rituximab (375 mg/m ²), IV Ciclofosfamida (750 mg/m ²), IV Doxorrubicina (50 mg/m ²), IV Vincristina (1,4 mg/m ²), IV

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

	Mieloma múltiplo, sem menção de remissão	CYBORD (ciclos 3-4)	28 dias	–	Bortezomib (1,3 mg/m ²) Ciclofosfamida (300 mg/m ²), Oral
	Neoplasia de comportamento incerto tecido linfático ou hematopoiético	Azacitidina (5-2-2)	28 dias	Ondansetrom 8 mg, IV	Azacitidina (75 mg/m ²), Sc
Neurologia	Doença de Pompe	Alglucosidase alfa	14 dias	–	Alglucosidase alfa (20 mg/m ²)

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Pneumologia	Adenocarcinoma do pulmão	Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Pemetrexedo (500 mg/m ²), IV
		Pemetrexedo + Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Pemetrexedo (50 mg/m ²), IV Carboplatina (5 AUC), IV
		Pemetrexedo + Carboplatina + Pembrolizumab	21 dias	–	Pembrolizumab Pemetrexedo
	Adenocarcinoma primitivo do pulmão	Docetaxel	21 dias	Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Docetaxel (35 mg/m ²), IV
		Gemcitabina (D1, D8, D15)	28 dias	Dexametasona 5 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Gemcitabina (1000 mg/m ²), IV
		Nivolumab	14 dias	–	Nivolumab, IV
		Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	–	Pembrolizumab, IV

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

		Pemetrexedo	21 dias	Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Pemetrexedo (500 mg/m ²), IV
		Pemetrexedo + Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Pemetrexedo (500 mg/m ²) Carboplatina (5 AUC)
		Vinorelbina oral	21 dias	–	Vinorelbina (60 mg/m ²)
	Carcinoide típico metastático copressão	Carboplatina + Etoposido	21 dias	Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV Ranitidina 50 mg, IV Hidroxizina 25 mg, IV	Carboplatina (5AUC) Etoposido (150 mg/m ²), IV
	Carcinoma epidermoide do pulmão	Docetaxel (D1, D8)	21 dias	Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Docetaxel (35 mg/m ²), IV
		Gemcitabina (D1, D8, D15)	28 dias	Dexametasona 5 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Gemcitabina (1000 mg/m ²)
		Gemcitabina + Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Gemcitabina (1250 mg/m ²), IV Carboplatina (5 AUC), IV
		Nab-Paclitaxel + Carboplatina (AUC6)	21 dias	Pantoprazol 40 mg, IV Clemastina 2 mg, IV	Paclitaxel (100 mg/m ²), IV Carboplatina, IV

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

				Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	
		Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	–	Pembrolizumab 200 mg
	Carcinoma epidermoide do pulmão com PDL 1 58%	Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	–	Pembrolizumab, IV
	Mesotelioma	Nivolumab	14 dias	–	Nivolumab, IV

Serviço	Diagnóstico	Protocolo	Periodicidade	Pré-medicação	Fármacos
Quimioterapia	Neoplasia da bexiga metastizada	Pembrolizumab (CPCNP previamente tratado com quimioterapia)	21 dias	–	Pembrolizumab 200 mg, IV
	Neoplasia da mama	Paclitaxel	7 dias	Lorazepam 1 mg, SL Clemastina 2 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV	Paclitaxel (800 mg/m ²), IV
		Trastuzumab (adjuvante)	21 dias	Clemastina 2 mg, IV Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 5 mg, IV	Trastuzumab 300 mg, IV
	Neoplasia do cólon metastizada	Bevacizumab + Degramont	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL	Bevacizumab 445 mg, IV Levofolinato dissódico

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

				Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	(200 mg/m ²), IV Fluorouracilo (400 mg/m ²), IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²), IV
		Bevacizumab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Bevacizumab 340 mg, IV Irinotecano (180 mg/m ²) Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
		Bevacizumab + FOLFOX	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Bevacizumab 245 mg, IV Oxaliplatina 71,94 mg, IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV Fluorouracilo IV (400 mg/m ²), IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²), IV

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

		Cetuximab + FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Clemastina 2 mg, IV Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Cetuximab (500 mg/m ²), IV Irinotecano (180 mg/m ²), IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV Fluorouracilo (400 mg/m ²) Fluorouracilo (2400 mg/m ²)
		FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Atropina 0,3 mg, Sc Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Irinotecano, IV Levofolinato dissódico, IV Fluorouracilo, IV Fluorouracilo, IV
Neoplasia do colorretal		FOLFIRI	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Atropina 0,3 mg, Sc Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Irinotecano (180 mg/m ²) Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV Fluorouracilo (400 mg/m ²), IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²), IV

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

		FOLFOX 6	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Oxaliplatina (68 mg/m ²), IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV Fluorouracilo (320 mg/m ²), IV Fluorouracilo (1920 mg/m ²), IV
	Neoplasia do estômago	FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Oxaliplatina (85 mg/m ²), IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV Fluorouracilo (400 mg/m ²), IV Fluorouracilo (1200 mg/m ²)
	Neoplasia do ovário	Paclitaxel + Carboplatina	21 dias	Lorazepam 1 mg, SL Clemastina 2 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ranitidina 50 mg, IV	Paclitaxel (175 mg/m ²), IV Carboplatina (6 AUC), IV
	Neoplasia do pâncreas	FOLFIRINOX	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Atropina 0,3 mg, Sc	Oxaliplatina (50,98 mg/m ²), IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

				Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Fluorouracilo (180 mg/m ²), IV Fluorouracilo (1440 mg/m ²), IV
Neoplasia do reto metastizada	FOLFOX 6	14 dias		Lorazepam 1 mg, SL Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Oxaliplatina (85 mg/m ²), IV Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV Fluorouracilo (400 mg/m ²), IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²), IV
Neoplasia hepato-biliar	Gemcitabina + Cisplatina	21 dias		Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 12 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Cisplatina Gemcitabina
Neoplasia maligna da bexiga	Carboplatina + Gemcitabina (cancro urotelial)	21 dias		Dexametasona 12 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Metoclopramida 20 mg, IV	Gemcitabina 1000 mg, IV Carboplatina 413,72 mg, IV
Neoplasia maligna do cólon	Gramont	14 dias		Lorazepam 1 mg, SL Metoclopramida 10 mg, IV	Levofolinato dissódico (200 mg/m ²), IV

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

					Fluorouracilo (400 mg/m ²), IV Fluorouracilo (2400 mg/m ²), IV
	Neoplasia maligna do esófago	FOLFOX 4	14 dias	Lorazepam 1 mg, SL Ranitidina 50 mg, IV Dexametasona 8 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Oxaliplatina IV Levofolinato dissódico IV Fluorouracilo IV Fluorouracilo IV
Urologia	Afeções da bexiga NOOP	Mitomicina	28 dias	–	Mitomicina (40 mg/L final)
	CET Pt1	Mitomicina	28 dias	–	Mitomicina (40 mg/L final)
	Neoplasia da bexiga	Gemcitabina/Carboplatina	21 dias	Dexametasona 10 mg, IV Ondansetrom 8 mg, IV	Gemcitabina (1250 mg/m ²) Carboplatina (5 AUC)
	Neoplasia de comportamento incerto dos órgãos génito-urinários	Mitomicina	7 dias	–	Mitomicina (40 mg/L final)

Anexo 2.6 – Registo das bolsas de NP preparadas no setor de farmacotecnia dos SF do CHUCB, E.P.E.

Nome comercial	Designação	Volume	Veia de administração	Aporte calórico
Nutriflex® Lipid Peri	A.A. 4,6 g/L N + Glicose 64 g/L + Lip. 40 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1250 mL	1250 mL	Periférica ou central	955 kcal
Smofkabiven® Central	A.A. 8 g/L N + Glicose 127 g/L + Lip. 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1477 mL	1477 mL	Central	1600 kcal
Smofkabiven® Central	A.A. 8 g/L N + Glicose 127 g/L + Lip. 38 g/L + Eletrólitos Emul inj Sac triplo 1970mL	1970 mL	Central	2200 kcal

Anexo 2.7 – Exemplo de medicamentos LASA observado no CHUCB, E.P.E.



Capítulo 3 – Relatório de estágio em Farmácia Comunitária

Anexo 3.1 – Patologias abrangidas pelo regime especial de comparticipação e respetivas condições de dispensa em Farmácia Comunitária.

Patologia	Âmbito	Comparticipação
AR, artrite idiopática juvenil, artrite psoriática e espondiloartrites	Medicamentos referidos na Portaria n.º 281/2017, de 21 de setembro	100 %
Doença de Alzheimer	Medicamentos referidos no Despacho n.º 13020/2011, de 20 de setembro	37 %
DII	Medicamentos referidos no Despacho n.º 1234/2007, de 29 de dezembro	90 %
Dor oncológica moderada a forte	Medicamentos referidos na Portaria n.º 331/2016, de 22 de dezembro	90 %
Hemofilia	Medicamentos comparticipados	100 %
Hemoglobinopatia	Medicamentos comparticipados	100 %
Lúpus	Medicamentos comparticipados	100 %
PAF	Todos os medicamentos	100 %
Psicose maníaco-depressiva	Medicamentos referidos no Despacho n.º 21094/99, de 14 de setembro	100 %

Anexo 3.2 – Lista de MNSRM-EF identificados pelo INFARMED, I.P.

Lista de DCI	Indicações terapêuticas e outras condições de dispensa exclusiva em Farmácia
Ácido acetilsalicílico	Tratamento sintomático da febre e/ou dores ligeiras a moderadas em adultos e adolescentes com 16 a 65 anos de idade.
Ácido acetilsalicílico + Cloridrato de pseudoefedrina (500 mg + 30 mg)	Tratamento sintomático da congestão nasal/congestão dos seios nasais (rinosinusite) com dor e febre associada a constipação comum e/ou sintomas tipo gripe.
Ácido fólico + Cianocobalamina + Iodo (0,4 mg + 0,002 mg + 0,2 mg)	Administração oral. Suplemento mineralo-vitamínico indicado durante a gravidez e em mulheres férteis que planeiam engravidar.
Ácido fólico 0,4 mg	Administração oral. Suplementação com ácido fólico durante a gravidez e em mulheres férteis que planeiam engravidar.
Ácido fusídico	Uso externo (uso cutâneo). Infecção da pele localizada causada por microrganismos sensíveis ao ácido fusídico.
Ácido salicílico + Fluorouracilo	Uso externo (uso cutâneo). Verrugas vulgares, verrugas juvenis planas, verrugas plantares e verrugas seborreicas.
Amorolfina	Uso externo (uso cutâneo). Onicomicoses causadas por dermatófitos, leveduras e bolores.
Aspartato de magnésio + Aspartato de potássio (250 mg + 250 mg)	Administração oral. Tratamento dos sintomas de fadiga muscular e câibras associadas à hipomagnesemia e hipocaliemia. Nos desportistas, para facilitar a recuperação da capacidade muscular após o exercício físico violento.
Associação de cáscara sagrada + Extrato de beladona + Pó de folhas de meimendo + Fenolftaleína + Podofilino (134,5 mg + 5,1 mg + 10,2 mg + 134,5 mg + 5,1 mg)	Administração oral. Tratamento de obstipações de diversas etiologias. Antes de exame ou cirurgia intestinal.
Brometo de butilescopolamina + Paracetamol	Administração oral. Alívio de dor ou desconforto abdominal associado a espasmos transitórios e moderados do trato gastrointestinal e dismenorreia primária.

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

Budesonida 32 µg/dose e 64 µg/dose	Administração nasal. Prevenção e tratamento de rinite, em adultos.
Cetotifeno	Uso externo (uso oftálmico). Tratamento preventivo e sintomático da conjuntivite alérgica.
Cianocobalamina	Administração oral. Prevenção e tratamento de estados carências de vitamina B12.
Ciclopirox (olamina)	Uso externo (uso cutâneo). Tratamento de infecções fúngicas (micoses) da pele e unhas.
Cloridrato de difenidramina 50 mg	Administração oral. Ajuda sintomática para o alívio temporário do distúrbio do sono
Cloridrato de pseudoefedrina + Cloridrato de triprolidina (60 mg + 2,5 mg)	Administração oral. Tratamento sintomático a curto prazo de estados gripais e constipações e rinite alérgica ou vasomotora, como congestão nasal, espirros e rinorreia.
Dexcetoprofeno 12,5 mg e 25 mg	Administração oral. Tratamento sintomático da dor aguda de intensidade leve a moderada, como dor músculo-esquelética, dismenorreia e odontalgia.
Floroglucinol + Simeticone	Administração oral. Tratamento dos sintomas funcionais gastrointestinais como flatulência, meteorismo, distensão abdominal, cólicas abdominais e diarreia e da sintomatologia da dispepsia funcional e da síndrome do intestino irritável.
Hidrocortisona	Uso externo (uso cutâneo). Dermatite, manifestações inflamatórias e de prurido de dermatose, reação de queimadura solar ou picada de inseto.
Ibuprofeno + Cafeína (400 mg + 100 mg)	Administração oral. Tratamento sintomático de curta duração da dor aguda moderada, como odontalgia ou cefaleia em adultos.
Ibuprofeno + Cloridrato de Pseudoefedrina (200 mg + 30 mg)	Administração oral. Tratamento sintomático da congestão nasal e/ou dos seios perinasais com cefaleia e/ou febre e/ou dores associadas a estados gripais ou constipações.
Ibuprofeno + Fenilefrina (400 mg + 10 mg)	Tratamento sintomático de dor leve a moderada ou febre e congestão nasal relacionada a constipações e gripe.

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

Ibuprofeno + Paracetamol (150 mg + 500 mg)	Administração oral. Tratamento sintomático a curto prazo da dor ligeira a moderada.
Ibuprofeno + Paracetamol (200 mg + 500 mg)	Administração oral. Alívio temporário de dores ligeiras a moderadas associadas a enxaquecas, dores de cabeça, lombalgias, dores menstruais, dores de dentes, dores reumáticas e musculares, sintomas de constipação e gripe, dores de garganta e febre.
Ibuprofeno 400 mg	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.
Lidocaína + Prilocaína	Uso externo (uso cutâneo). Anestesia tópica.
Loratadina 10 mg	Administração oral. Tratamento sintomático da rinite alérgica e urticária crónica idiopática.
Macrogol e outras associações	Administração oral. Lavagens gastrointestinais e preparação para exames complementares de diagnóstico ou cirurgia.
Mebeverina 200 mg	Administração oral. Tratamento sintomático do Síndrome do Intestino Irritável (SII).
Pancreatina	Administração oral. Tratamento da insuficiência pancreática exócrina (quando existe diagnóstico prévio).
Paracetamol + Cloridrato de difenidramina (500 mg + 25 mg)	Administração oral. Tratamento a curto prazo de sintomas de dor ao deitar, por exemplo devido a gripes e constipações, dores reumáticas e musculares, lombalgias, dores de dentes, dores de cabeça e dores menstruais que causam dificuldade em adormecer. Indicado em adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade.
Paracetamol + Cloridrato de pseudoefedrina (500 mg + 30 mg)	Administração oral. Tratamento sintomático a curto prazo da congestão nasal e dos seios perinasais associada aos sintomas de constipação e gripe, como dor moderada, dor de cabeça e/ou febre. Indicado em adultos e adolescentes a partir dos 15 anos de idade.
Paracetamol + Codeína + Buclizina	Administração oral. Tratamento profilático e sintomático de enxaquecas, incluindo as crises de cefaleias, náuseas e vômitos.

Estudo dos efeitos dos aditivos di(2-etilhexil) ftalato e metilparabeno em astrócitos corticais

Picetoprofeno	Uso externo (uso cutâneo). Dor e inflamação ligeira a moderada de origem músculo-esquelética, reumática ou pós-traumática.
Sucralfato 1000 mg/5 mL	Administração oral. Tratamento de curta duração dos sintomas de refluxo como pirose, por exemplo azia e regurgitação ácida, em adultos.
Triamcinolona 55 µg/dose	Administração nasal. Tratamento da rinite alérgica sazonal, em adultos.
Ulipristal	Administração oral. Contraceção de emergência até 120 horas após uma relação sexual não protegida ou em caso de falha do método contraceptivo.
<i>Vaccinium myrtilus</i> (antocianósidos) 100 mg	Administração oral. Tratamento dos sintomas de insuficiência venosa, tais como pernas pesadas, edema e dor.

Anexo 3.3 – Lista de situações passíveis de automedicação

Sistema	Situações passíveis de automedicação
Cutâneo	Queimaduras de primeiro grau, incluindo solares; verrugas; acne ligeiro a moderado; desinfecção e higiene da pele e mucosas; micoses interdigitais; ectoparasitoses; picadas de insetos; Pitiríase capitis; herpes labial; feridas superficiais; dermatite das fraldas; seborreia; alopecia; calos e calosidades; frieiras; tratamento da pitiríase versicolor; candidíase balânica; anestesia tópica em mucosas e pele, nomeadamente, mucosa oral e rectal; tratamento sintomático localizado de eczema e dermatite com diagnóstico médico prévio.
Digestivo	Diarreia; hemorroidas com diagnóstico confirmado; pirose, enfartamento e flatulência; obstipação; vômitos e cinetose; higiene oral e da orofaringe; endoparasitoses intestinais; estomatites (excluindo graves) e gengivites; odontalgias; profilaxia da cárie dentária; candidíase oral recorrente com diagnóstico médico prévio; modificação dos termos de higiene oral por desinfecção oral; estomatite aftosa.
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 (situação clínica caracterizada por corrimento vaginal esbranquiçado, acompanhado de prurido vaginal e habitualmente com exacerbação pré-menstrual); terapêutica tópica nas alterações tróficas do trato génito-urinário inferior acompanhadas de queixas vaginais como dispareunia, secura e prurido.
Muscular/ósseo	Dores musculares ligeiras a moderadas; contusões; dores pós-traumáticas; dores reumáticas ligeiras moderadas (osteartrose/osteoartrite); dores articulares ligeiras a moderadas; tratamento tópico de sinovites, artrites (não infecciosa), bursites, tendinites; inflamação moderada de origem músculo esquelética nomeadamente pós-traumática ou de origem reumática.
Nervoso	Cefaleias ligeiras a moderadas; tratamento da dependência da nicotina para alívio dos sintomas de privação desta substância em pessoas que desejem deixar de fumar; enxaqueca com diagnóstico médico prévio; ansiedade ligeira temporária; dificuldade temporária em adormecer.
Ocular	Hiposecreção conjuntival e irritação ocular de duração inferior a três 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.
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 infeções respiratórias em presença de hipersecreção brônquica; prevenção e tratamento da rinite alérgica perene ou sazonal com diagnóstico médico prévio (corticoide em inalador nasal).
Vascular	Síndrome varicosa (terapêutica tópica adjuvante); tratamento sintomático por via oral da insuficiência venosa crónica (com descrição de sintomatologia).
Geral	Febre (inferior a três dias); estados de astenia de causa identificada; prevenção de avitaminoses.